Aus der Klinik für Tiergeburtshilfe und Klauentierkrankheiten
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. H. J. H e i d r i c h

Untersuchungen über die Verträglichkeit und die Wirkstoffkonzentrationen in Vollblut, Blutplasma und Milch nach parenteralen und enteralen Gaben von Sulfamethylphenazol (18605 - Ba - CIBA) beim Rind

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Friedrich K r a a t z
Tierarzt aus Bötzow/Mark

Berlin 1965
Journal-Nr. 511

Aus der Klinik für Tiergeburtshilfe und Klauentierkrankheiten
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. H. J. H e i d r i c h

Untersuchungen über die Verträglichkeit und die Wirkstoffkonzentrationen in Vollblut, Blutplasma und Milch nach parenteralen und enteralen Gaben von Sulfamethylphenazol (18605 - Ba - CIBA) beim Rind

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

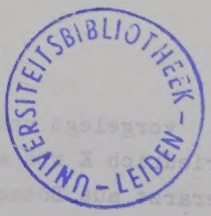
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Friedrich K r a a t z
Tierarzt aus Bötzow/Mark

Berlin 1965
Journal-Nr. 511

Gedruckt mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen
Fakultät der Freien Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. J. Boch
Referent: Prof. Dr. H. J. Heidrich
Korreferent: Prof. Dr. H. Kewitz



Tag der Promotion: 23.7.1965

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Literaturübersicht	2
1. Eigenschaften des Sulfamethylphenazols (18605 - Ba - CIBA)	2
2. Die Bindung der Sulfonamide an Eiweiß	6
3. Sulfonamidausscheidung mit der Milch	9
C. Eigene Untersuchungen	12
I. Material und Methodik	12
a) Untersuchungsmaterial und Chemie von Sulfamethylphenazol	12
b) Bestimmungsmethode	12
c) Gewinnung und Enteiweißung der Vollblut- und Blutplasmaproben	14
d) Gewinnung; Enteiweißung und Entfettung der Milchproben	14
e) Sulfonamidspiegelbestimmung im Vollblut, Blutplasma und in der Milch	15
f) Aufstellung der Eichkurve	16
g) Berechnung der Halbwertzeit	17
II. Vorversuche	20
Ergebnisse der Vorversuche	46
III. Hauptversuche	48
Zusammenfassung der Hauptversuche	114
D. Diskussion	117

Seite

E. Zusammenfassung 125

F. Literaturverzeichnis 127

G. Abbildungen 133

A. EINLEITUNG

Trotz der erfolgreichen Anwendung und der besonders in den letzten Jahren immer weiter entwickelten Antibiotikatherapie bei infektiösen Erkrankungen unserer Haustiere hat die Verwendung von Sulfonamiden in der tierärztlichen Praxis keineswegs ihre Bedeutung verloren. Die guten Heilerfolge, die mit einer Sulfonamidtherapie erzielt werden konnten, veranlaßten die pharmazeutische Industrie immer wieder neue, im Wirkungseffekt und in ihrer Wirkungszeit verbesserte Sulfonamide, zu entwickeln.
Dabei waren die Hersteller bemüht, Sulfonamide zu finden, die bei nur geringer Dosierung und bei guter Allgemeinverträglichkeit einen schnell einsetzenden und langanhaltenden therapeutischen Spiegel garantieren.

Das von der Firma CIBA unter der Versuchsnummer 18605-Ba entwickelte Sulfamethylphenylpyrazol wird als schnellwirkendes und therapeutisch gut wirksames Langzeitsulfonamid für die Veterinärmedizin deklariert.

Mir wurde deshalb von Herrn Professor Dr. H e i d r i c h die Aufgabe gestellt, bei Rindern die Konzentration dieses Sulfonamids im Blut und in der Milch nach oraler und parenteraler Applikation zu bestimmen. Dadurch sollten die erforderlichen Dosen und die Verweildauer ermittelt und gleichzeitig die Verträglichkeit untersucht werden.

B. LITERATURÜBERSICHT

1. Eigenschaften des Sulfamethylphenazols (CIBA-18605 Ba)

Im vorliegenden Schrifttum wurde das Sulfamethylphenazol erstmalig von NEIPP und Mitarbeitern (1958) an Laboratoriumstieren und am Hund auf seine klinische Verwendbarkeit und Verträglichkeit geprüft. Ferner wurden Blutspiegelbestimmungen von KÖRNER (1962) bei Schafen, von de FRENNE (1962) bei Schweinen und von LÜDECKE (1963) bei Pferden durchgeführt. ARBEITER (1963) prüfte die Durchlässigkeit der Schweineplazenta für Sulfamethylphenazol und SCHUBERT (1962) den Sulfamethylphenazolgehalt in der Milch von Mutterschweinen. ZELLER und LÜDECKE (1964) verglichen den Gehalt an freiem Sulfamethylphenazol im Blut und in der Gelenkflüssigkeit von Pferden.

Bei Versuchen in-vitro und in-vivo an infizierten Mäusen stellten NEIPP und Mitarbeiter (1958) einen Einfluß von Sulfamethylphenazol auf Pneumokokken, Staphylokokken, Streptokokken, Pasteurellen, Listerien und Escherichia coli fest. Sie wiesen besonders daraufhin, daß eine in-vitro gefundene Wirkung nur sehr begrenzte Rückschlüsse auf eine in-vivo-Wirkung zuläßt. Umgekehrt sind die Ergebnisse der in-vivo-Versuche nicht mit einer Spontaninfektion gleichzusetzen, weil Besonderheiten des die Infektion auslösenden Erregers und des Wirtsorganismus für den Infektionsablauf und den Heileffekt von Bedeutung sind. Zur Klärung der Frage der Verteilung von Sulfamethylphenazol im Blut wurden einem H u n d 100 mg/kg Körpergewicht oral verabreicht. Der Sulfamethylphenazolgehalt der Erythrozyten erreichte drei Stunden nach der Applikation wesentlich höhere Werte als im Plasma.

Stunden p.a.	Erythrozyten	Plasma
1	7,5 mg%	9,8 mg%
3	14,9 mg%	11,4 mg%
6	16,0 mg%	14,0 mg%
9	15,5 mg%	15,0 mg%
12	14,1 mg%	13,8 mg%
24	12,5 mg%	12,2 mg%

Auch nach 24 Stunden war der Sulfonamidgehalt in den Erythrozyten noch eindeutig höher als im Blutplasma. Die hohen Vollblutspiegel beim Hund, die nach oraler oder intravenöser Applikation und gleich hoher Dosierung auch beim Kaninchen und der Maus auftraten, wurden auf die Penetration von Sulfamethylphenazol in die Erythrozyten zurückgeführt.

Die Untersuchungen von de FRENNE (1962) informieren über den Sulfamethylphenazolgehalt an freiem Sulfonamid nach intramuskulärer und oraler Applikation an S c h w e i n e n beiderlei Geschlechts. Der Sulfonamidnachweis erfolgte mit der von PADOWETZ und Mitarbeitern (1961) abgeänderten MARSHALL-BRATTON-Methode (1939). Die Versuche wurden mit Dosierungen von 50 und 70 mg/kg Körpergewicht an jeweils 5 Tieren und an 9 Tieren mit 100 mg/kg Körpergewicht durchgeführt. Die in einer Nebengruppe mit verschieden hohen Dosierungen an Einzeltieren angestellten Versuche dienten der Klärung von Einzelfragen.

Bei allen Dosierungen wurden die höchsten Sulfonamidspiegel 3 Stunden nach der Applikation erreicht und waren von der Höhe der Dosis abhängig. Bei 9 Schweinen

wurde nach einer intramuskulären Injektion von 100 mg/kg Körpergewicht ein durchschnittlicher Maximalwert von 16,37 mg% freiem Sulfonamid im Vollblut gefunden. Der Durchschnittswert nach 24 Stunden betrug 9,36 mg%.

SCHUBERT (1962) prüfte die Ausscheidung von unverändertem Sulfamethylphenazol mit der Milch bei S a u e n nach intramuskulärer Applikation von 50, 70 und 100 mg/kg Körpergewicht mit der von PADOWETZ und Mitarbeitern (1961) modifizierten BRATTON-MARSHALL-Methode (1939). Bei 50 mg und 70 mg/kg Körpergewicht wurden die Höchstwerte in der Milch 3 Stunden nach der Verabreichung gefunden. Sie betrugen durchschnittlich 1,48 mg% beziehungsweise 2,87 mg%. Bei einer Dosis von 100 mg/kg Körpergewicht trat die höchste Konzentration in der Milch nach 6 Stunden auf und betrug nur 2,61 mg%. Nach 24 Stunden war sie erst auf 1,21 mg% abgesunken. Zu diesem Zeitpunkt enthielt die Milch nach Applikation von 70 mg/kg Körpergewicht 1,03 mg% und nach Applikation von 50 mg/kg Körpergewicht 0,89 mg%.

ARBEITER (1963) untersuchte an S c h w e i n e n die Durchlässigkeit der Plazenta für Sulfamethylphenazol. Die Sulfonamidbestimmung erfolgte ebenfalls nach der von PADOWETZ und Mitarbeitern (1961) angegebenen modifizierten BRATTON-MARSHALL-Methode (1939). Die Sauen erhielten das Sulfonamid in Dosen von 50, 70 und 100 mg/kg Körpergewicht intramuskulär. Die Blutspiegelbestimmungen erfolgten 55, 75, 95 und 115 Minuten nach der Verabfolgung. Die höchsten Sulfonamidkonzentrationen im Ferkelblut mit mehr als 11 mg% wurden bei einer Dosierung für das Muttertier von 100 mg/kg Körpergewicht nach 95 Minuten gefunden. Im Blut der Mutterschweine stieg der Sulfonamidgehalt bei gleicher Dosierung auf Werte zwischen 16 und 17 mg% an. Die mittlere Konzentration an Sulfonamid im Ferkelblut gab ARBEITER (1963) mit 66,6 % der mütterlichen Blutwerte an.

Die Höhe des Sulfonamidspiegels im Ferkelblut war dabei abhängig von der Höhe der Dosierung beim Muttertier. Außerdem durchgeführte Untersuchungen über die Spiegelhöhe von freiem Sulfonamid und Gesamtsulfonamid im Vollblut ergaben einen sehr geringen Acetylierungsgrad von Sulfamethylphenazol beim Schwein.

Bei S c h a f e n wurden Vollblutspiegelbestimmungen des Sulfamethylphenazols von KÖRNER (1962) nach intramuskulärer Applikation von 50, 70, 100 und 140 mg/kg Körpergewicht durchgeführt. Das Maximum der Blutkonzentrationen in den einzelnen Dosierungsgruppen war nach 1,5 Stunden erreicht und hielt bis zu 6 Stunden fast gleich hoch an. Die Höchstwerte beliefen sich in den angeführten 4 Dosierungshöhen von 17,63 über 18,86 22,23 bis zu 26,88 mg%. Die 24-Stunden-Blutspiegelwerte betrugen bei Applikation von 50 mg/kg Körpergewicht 8,15 mg%, bei 70 mg/kg Körpergewicht 8,59 mg%, bei 100 mg/kg Körpergewicht 7,19 mg% und bei 140 mg/kg Körpergewicht 11,63 mg%.

Mit Blutspiegelbestimmungen von Sulfamethylphenazol nach intravenöser Applikation bei P f e r d e n befaßte sich LÜDECKE (1963). Er verabreichte 5 Pferden je einmal 100 mg/kg Körpergewicht Sulfamethylphenazol, 2 Pferden je 100 mg/kg Körpergewicht und am folgenden Tage je 50 mg/kg Körpergewicht und 9 Pferden je einmal 100 mg/kg Körpergewicht und an den beiden folgenden Tagen je einmal 50 mg/kg Körpergewicht Sulfamethylphenazol. Die Blutspiegelbestimmung wurde nach der Methode von BRATTON und MARSHALL (1939) durchgeführt. LÜDECKE konnte mit der letzten Dosierung einen Vollblutspiegel von mehr als 5 mg% über 80 Stunden aufrechterhalten. Unmittelbar nach der intravenösen Applikation fand er sowohl nach der Applikation der Initialdosis als auch nach zweitägiger Nachdosierung der halben Initialdosis Blutspiegelwerte, die im Durchschnitt bei 20 mg% lagen. Als Nebenerscheinungen führte LÜDECKE bei 75 %

der Versuchstiere eine Verminderung des Hämoglobingehaltes bis auf 20 % an.

ZELLER und LÜDECKE (1964) ermittelten neben den Vollblutspiegeln auch den Gehalt an Sulfamethylphenazol in der Synovia bei P f e r d e n. Sie fanden eine Stunde nach der Applikation zwischen Vollblut und Synovia ein Verhältnis von 20 zu 14 mg% (freies Sulfonamid). Nach 2 Stunden konnte bereits ein Verteilungsgleichgewicht festgestellt werden. Von 6 Stunden nach der Applikation an bis zur Nachdosierung 18 Stunden später lagen die Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit höher als im Vollblut.

2. Die Bindung der Sulfonamide an Eiweiß

Sulfonamide haben nur dann eine bakteriostatische Wirkung, wenn sie in ausreichender Menge und genügend lange mit den Bakterien in Berührung kommen.
Der Transport vom Ort der Resorption zu den Bakterien erfolgt durch das Blut. Es sind deshalb hohe und langanhaltende Sulfonamidspiegel im Blut bei gleichzeitig guter Verträglichkeit notwendig. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß der an das Serumeiweiß gebundene Anteil der Sulfonamide unwirksam ist.

Auf die fehlende bakteriostatische Wirksamkeit der an die Bluteiweiße gebundenen Sulfonamide wurde bereits von KIMMIG und WESELMANN (1941) sowie von DAVIS (1942) und DAVIS und WOOD (1942) hingewiesen. Dieser Befund ist von vielen Autoren bestätigt worden (WÖHLER u. SPECKMANN, 1960; BÜNGER u. KOCH, 1961, 1962; DELFS, 1961; DETTLI, 1961; GARN u. KIMBEL, 1961; u.a.).

Untersuchungen von KIMMIG und WESELMANN (1941) über die Verteilung von 9 Sulfonamiden auf die verschiedenen Eiweißfraktionen und der Festigkeit ihrer Eiweißbindung ergaben,

daß alle 9 untersuchten Sulfonamide hauptsächlich an die Albuminfraktion und nur in geringer Menge an die Globulinfraktion gebunden waren. Obwohl die Bindungskraft der Sulfonamide an die Bluteiweißkörper sehr groß war, konnten sie mit Hilfe von Tierkohle von diesen wieder völlig gelöst werden. Daraus schlossen KIMMIG und WESELMANN, daß die Sulfonamid-Eiweiß-Bindung eine rein adsorptive Bindung sein müsse.

WÖHLER und SPECKMANN (1960) stellten mit Hilfe von papierelektrophoretischen Untersuchungen und Dialyseversuchen an 6 verschiedenen Depot-Sulfonamiden fest, daß eine starke Bindung der Sulfonamide besonders an das Serumalbumin vorlag. Diese "gering dosierten langwirkenden" Sulfonamide bewirkten wegen ihrer starken Bindung an das Serumeiweiß lang anhaltende Sulfonamidserumspiegel, die jedoch nicht mit einer guten bakteriostatischen Wirkung gleichzusetzen sind.

Demgegenüber berichtete SCHOLTAN (1961),daß das Depot-Sulfonamid Durenat - BAYER - (2-Sulfanil-amido-5-meth-oxy-pyrimidin), obwohl es nur in geringer Menge an Eiweiß gebunden im Blut vorliegt, nur langsam fallende Plasmaultrafiltrat-Konzentrationen aufweist. Auch das nach Art und Verweildauer im Organismus nicht zu den Depot-Sulfonamiden gehörende Spansule - SMITH, KLINE & FRENCH - (2-Sulfonamido-5-äthylthiadiazol) wird stark an Plasmaeiweiß gebunden (GARN u. KIMBEL, 1961). Somit ist die feste Plasmaeiweißbindung kein Charakteristikum der Depot-Sulfonamide.

DETTLI stellte 1961 die Hypothese auf: "Die freigelöste Form eines Sulfonamids liegt im interstitiellen Wasser des Organismus in gleicher Konzentration vor wie im Plasmawasser." Durch in-vivo-Versuche und Dialyse-Experimente in vitro konnte bewiesen werden, daß die aufgestellte Hypothese richtig war. DETTLI vertrat weiterhin die Ansicht, daß die Konzentration im Plasmawasser bei der Therapie mit

Sulfonamiden für die bakteriostatische Wirkung die aufschlußreichste Größe darstellt. Er wies daraufhin, daß die Adsorption der Sulfonamide an die Eiweißkörper ein reversibler Vorgang im Sinne der Thermodynamik ist und daß sich für die verschiedenen Sulfonamide spezifische Konzentrationsgleichgewichte zwischen den an Eiweiß adsorbierten und den nicht adsorbierten Molekülen einstellen.

DELFS (1961) und BÜNGER (1962) schlossen sich über Art und Verhalten der Sulfonamid-Eiweißbindung der Meinung von DETTLI an. Beide Autoren sind der Auffassung, daß der adsorptive, reversibel an Eiweiß gebundene Sulfonamidanteil für die bakteriostatische Wirkung nicht verloren ist, obwohl er analytisch nicht zu erfassen ist.
Aus den Untersuchungen von TOTH und Mitarbeitern (1961), die mit Hilfe der Papierelektrophorese die quantitative Bindung von Deseptyl (Sulfanilamid), Deseptyl-N^4-lactosid, Superseptyl (Sulfadimidin), Superseptyl-methylen-bisulfit und Ultraseptyl (Sulfamethylthiazol) an Humanserum prüften, geht hervor, daß an der Sulfonamidbindung mehrere Eiweißfraktionen teilnehmen. Werden die Sulfonamide in zunehmender Konzentration dem Serum zugefügt, so werden sie sukzessiv aufgenommen. Jede nachfolgende Fraktion beginnt erst dann das Sulfonamid zu binden, wenn die vorhergehende schon gesättigt ist. Die Konzentrationen, die zur Sättigung der einzelnen Eiweißfraktionen erforderlich sind, hängen von der chemischen Struktur der Sulfonamide ab. Von allen 5 geprüften Sulfonamiden befand sich das größte Quantum an die γ-Globulinfraktion gebunden. Nur Deseptyl-N^4-lactosid und Superseptyl-methylen-bisulfit zeigten außerdem eine Bindung an die Albuminfraktion. Superseptyl, Deseptyl und Ultraseptyl fanden sich in der α_1, α_2, γ- und β-Globulinfraktion.

Auch GARN und KIMBEL (1961) fanden bei 6 untersuchten Sulfonamiden eine wesentliche Bindung an Rinder- oder Human γ-Globulin.

Über das Eiweißbindungsvermögen verschiedener Tierseren für Debenal - BAYER - (2-Sulfanilamido-pyrimidin), Durenat - BAYER/SCHERING - (2-Sulfanilamido-5-methoxy-pyrimidin) und Madribon - HOFFMANN-LA ROCHE - (4-Sulfanilamido-2,6-dimethoxy-pyrimidin) gibt die Arbeit von SCHOLTAN (1961) Auskunft. Das Eiweißbindungsvermögen stieg für Debenal in der Reihenfolge Maus, Hund, Rind, Kaninchen, Ratte, Mensch für Durenat in der Reihenfolge Rind, Hund, Ratte, Maus, Mensch und Kaninchen an. Für Madribon zeigte sich eine Reihenfolge in der Eiweißbindung Maus, Ratte, Hund, Rind, Kaninchen und Mensch.
Aus dieser Tatsache ließ sich folgern, daß das Eiweißbindungsvermögen bei den einzelnen Spezies nicht mit dem Albumingehalt der Tierarten zunahm. Auch der verschiedene Gesamteiweißgehalt und die Wechselwirkung von Albumin-Globulin-Molekülen gaben für die verschiedene Bindung keine befriedigende Erklärung. SCHOLTAN nimmt an, daß die verschiedene Struktur des Albumins und die unterschiedliche Aminosäuresequenz für das Eiweißbindungsvermögen verantwortlich sind.

3. Sulfonamidausscheidung mit der Milch

Bereits kurze Zeit nach Einführung der Sulfonamide in die Therapie der Infektionskrankheiten berichteten mehrere Autoren über die Ausscheidung der Sulfonamide mit der Milch (ALLOT, 1937; PINTO, 1938; STEWART u. PRATT, 1938; MACLAY u. SALVIN, 1947, u.a.).
Die Ergebnisse dieser Arbeiten weichen stark voneinander ab, da die Untersuchungen an verschiedenen Spezies, mit verschiedenen Sulfonamiden und mit verschiedenen Nachweismethoden durchgeführt wurden. Auch der therapeutische Effekt der Sulfonamide nach parenteraler Applikation wurde von den Autoren verschieden beurteilt.

Bezüglich der Besprechung der Sulfonamidspiegel in der Milch sowie deren Nachweismethoden kann auf GRAFE (1961) verwiesen werden.

LANZENDÖRFER (1953) verabreichte 72 Wöchnerinnen Badional - BAYER - (4-Aminobenzolsulfothiocarbamid) und 24 Wöchnerinnen Supronal - BAYER - (4-Aminobenzolsulfothiocarbamid-Salz des 4-Aminomethylbenzolsulfonamids + 2-Sulfanilamido-4-methyl-pyrimidin) täglich 6 mal 1 g oral über 5 Tage mit dem Tag der Entbindung beginnend und untersuchte Sulfonamidblut- und -milchspiegel nach der Diazotierungsmethode von DRUEY und OESTERHELD (1942). Die höchsten Blutspiegelwerte für gesamtes und freies Sulfonamid wurden für Badional mit 2,6 beziehungsweise 2,1 mg% und für Supronal mit 10,1 beziehungsweise 7,5 mg% angegeben.
Die Sulfonamidmilchspiegel zeigten bei Wöchnerinnen mit normaler Körpertemperatur Unterschiede gegenüber Patientinnen, die zum Applikationszeitpunkt der Medikamente leicht erhöhte Temperaturen aufwiesen.
Die mit der Milch ausgeschiedenen Supronalmengen erreichten bei Wöchnerinnen mit normaler Körpertemperatur am 5. Tag nach der Gabe ihren Höchstwert mit 7,5 mg%, davon waren 5,5 mg% freies, nicht acetyliertes Sulfonamid. Bei den Patientinnen mit leicht erhöhten Temperaturen wurden die höchsten Milchspiegelwerte am 6. Tag, also einen Tag nach der letzten Applikation ermittelt. Der Gesamtsupronalgehalt betrug an diesem Tage 8,7 mg%, das freie, nicht acetylierte Supronal 7,8 mg%.
Die höchsten Badional-Milchspiegelwerte lagen unter denen des Supronal. Bei den fieberfreien Wöchnerinnen betrug der Gesamtbadionalgehalt 1,5 und bei den leicht temperaturerhöhten Patientinnen 1,9 mg%.
Die Sulfonamidkonzentrationen der Milch betrugen, verglichen mit den Blutkonzentrationen für Supronal 73 % und für Badional 58 %.

HAUKE (1965) applizierte je 5 Kühen Sulfathiazol-Natrium - VEB Serumwerk Bernburg - (2-Sulfanilamido-thiazol) beziehungsweise Sulfadimidin -VEB Serumwerk Bernburg - (Sulfadimidin-Natrium) und je 4 Kühen Solupront -VEB Serumwerk Bernburg - (4-Aminobenzol-sulfanylamino-methansulfonsaures Triäthanolamin) beziehungsweise Supravet - VEB Serumwerk Bernburg - (Sulfamethylpyrimidin-Natrium + Sulfaäthylthiodiazol-Natrium) in einer Dosierungshöhe von 60 mg/kg Körpergewicht intravenös. Die höchsten Sulfonamid-Milchspiegel wurden bei allen 4 Präparaten 2 Stunden nach der Applikation festgestellt. Sie betrugen für Solupront 5,1, für Sulfadimidin 4,4 mg% und lagen sowohl für Supravet als auch für Sulfathiazol zwischen 1 und 2 mg%.

Nach 24 Stunden war der Sulfadimidinspiegel auf 1 mg% und der von Solupront auf 0,3 mg% abgesunken. Der Supravetmilchspiegel war bereits nach 20 Stunden auf 0,2 mg% gesunken, der Milchspiegelwert von Sulfathiazol lag zu diesem Zeitpunkt noch tiefer.

Da nach DIERNHOFER (1955) die Blut-Euter-Schranke bei geschädigtem Drüsengewebe des Euters für Chemotherapeutika leichter durchlässig wird, weist HAUKE auf eine mögliche Verwendung von Sulfadimidin in der Mastitistherapie bei parenteraler Applikation hin.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

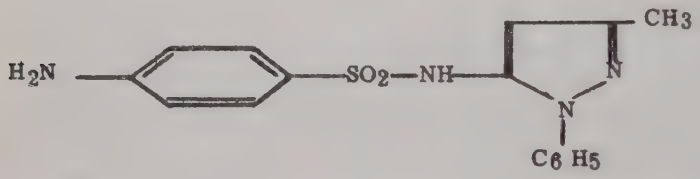
I. Material und Methodik

a) Untersuchungsmaterial und Chemie von Sulfamethylphenazol

Die Versuche wurden an insgesamt 27 laktierenden Milchkühen und einer Färse der schwarzbunten Niederungsrasse durchgeführt. Das Alter der Tiere betrug zwischen 1 3/4 und 12 Jahren, das Gewicht zwischen 274 und 630 kg und die Milchleistung zwischen 6 und 23 Liter.

Bei Versuchsbeginn waren alle Rinder klinisch gesund. Das Milchsekret der laktierenden Tiere war vor Versuchsbeginn makroskopisch nicht verändert.

Bei dem verwendeten Sulfonamid handelt es sich um das 3 - (p-Amino-benzolsulfonamido) - 2 - phenyl-5 methyl - pyrazol (Sulfamethylphenylpyrazol oder Sulfamethylphenazol) mit folgender Strukturformel



Es ist eine weiße kristalline Substanz, ihr Schmelzpunkt wird von der Herstellerfirma mit 181 - 182°C angegeben. Die Löslichkeit ist im wässerigen Milieu stark vom pH-Wert abhängig.
Für die Versuche wurde eine 20 %ige Sulfamethylphenazol-Lösung verwendet, die von der Firma CIBA unter der Versuchsnummer 18605 Ba zur Verfügung gestellt wurde.

b) Bestimmungsmethode

Die Sulfonamidbestimmungen im Vollblut und Blutplasma erfolgten nach der Methode von BRATTON und MARSHALL (1939) in einer Modifikation nach RIEDER (1959).

Die B e s t i m m u n g e n in der Milch wurden bis zur Klärung des Filtrates (Enteiweißung und Entfettung) nach der von RIEDER 1960 angegebenen Methode zur Klärung von Galle- und Milchproben durchgeführt. Die Weiterbehandlung der Proben erfolgte nach der für Vollblut und Blutplasma angegebenen, von RIEDER 1959 modifizierten BRATTON-MARSHALL-Methode.

Das Prinzip der Methode besteht darin, daß das Sulfonamid durch Behandlung mit Natriumnitrit und Salzsäure in die entsprechende Diazo-Verbindung umgewandelt wird. Durch Zugabe von ∝ -Naphthylaethylen-diamin-dihydrochlorid als Kupplungsreagenz wird die Verbindung in einen Farbstoff überführt, dessen Farbintensität dem quantitativen Sulfonamidgehalt der Probe entspricht und photometrisch gemessen werden kann. Diese Methode ist für Sulfonamide nicht spezifisch. Sie gelingt auch mit Substanzen, die eine freie aromatische Aminogruppe enthalten. Es empfiehlt sich, während der Versuche solche Substanzen nicht zu verwenden, beziehungsweise die in geringer Menge in den normalen Bestandteilen des Körpers und der Nahrung vorkommenden freien Amine durch Leerwertbestimmungen in Rechnung zu stellen.

Erforderliche Reagenzien

1. Kaliumoxalatlösung	5	%ig	nur für Vollblut und Blutplasma
2. Trichloressigsäure	20	%ig	
3. Zinksulfatlösung	15	%ig	nur für Milch
4. Bariumacetatlösung	12,5	%ig	
5. Na O H - Lösung	1,2	%ig	

6. HCl-Lösung 4 n
7. Natriumnitritlösung 0,1 %ig
8. Sulfaminsäurelösung 0,5 %ig
9. ∝ -Naphthyl-aethylen-diamin-dihydrochloridlösung 0,1 %ig

Die Lösungen unter 7 und 9 wurden jeden 3. Tag frisch zubereitet und im Kühlschrank aufbewahrt. Das Kupplungs-

reagenz wurde in einer dunklen Flasche gehalten.

c) Gewinnung und Enteiweißung der Vollblut- und Blutplasmaproben

Die Blutentnahmen erfolgten eine, zwei, vier, sechs, acht, zwölf und vierundzwanzig Stunden nach der Sulfonamidapplikation durch Punktion einer Vena jugularis. Es wurden genau 10 ml Blut in ein Zentrifugenglas pipettiert, welches vorher mit 3 Tropfen (0,07 ml) einer 5 %igen Kaliumoxalatlösung als Antikoagulanz beschickt und die Lösung im Trockenschrank verdampft war. Blut und Antikoagulanz wurden nach Verschluß des Röhrchens gut durchmischt. Für die nun folgenden Arbeitsgänge wurden Doppelproben angesetzt. In zwei hitzebeständige, mit eingeschliffenem Glasstopfen verschließbare Flaschen wurde je 1 ml Blut pipettiert. Die restlichen 8 ml Blut wurden bei 4000 Umdrehungen in der Minute 10 Minuten lang zentrifugiert. Das gelblich klare Blutplasma wurde vom Bodensatz getrennt und jeweils 1 ml davon in zwei hitzebeständige verschließbare Flaschen gegeben. Vollblut- und Blutplasmaproben wurden nun nach gleicher Art weiterbehandelt. Zu den so gewonnenen Proben wurde je 20 ml Aqua dest. zugegeben und unter Vermeidung von Schaumbildung in den verschlossenen Flaschen gut durchmischt, sodaß vollständige Hämolyse eintrat. Die Flüssigkeit wurde dann mit lose aufgesetztem Glasstopfen 4 Minuten lang in kochendem Wasser erhitzt und sofort danach mit 4 ml 20 %iger Trichloressigsäure versetzt. Nach guter Durchmischung erfolgte Filtration. Nach Abkühlung in einem Wasserbad wurden 5 ml des jeweiligen Filtrates in Erlenmeyerkolben von 50 ml Inhalt pipettiert.

d) Gewinnung, Enteiweißung und Entfettung der Milchproben

Es wurden Milchprobenflaschen von etwa 100 ml Inhalt verwendet. Bei der Probenentnahme wurde so vorgegangen, daß bei allen Kühen aus den Vorversuchen und bei einem Teil der Kühe aus den Hauptversuchen die Milchproben aus dem

Gesamtmischgemelk entnommen, das heißt die Kühe vollkommen ausgemolken, und erst dann die Milchprobenflaschen aus dem Melkeimer gefüllt wurden. Bei einer Kuh aus den Vorversuchen wurde außerdem der Sulfonamidgehalt der Restmilch bestimmt, indem nach dem Ausmelken 2 ml Oxytocin intramuskulär appliziert, und 2 Minuten danach die Kuh erneut gemolken wurde. Auch von dieser Restmilch wurde eine Probenflasche gefüllt. Die Milchprobenentnahme erfolgte eine, neun und siebzehn Stunden nach der Sulfonamidapplikation. Bei den restlichen Kühen aus den Hauptversuchen wurde ein Anfangssammelgemelk zur Sulfonamidbestimmung entnommen. Es wurde eine, zwei, vier, sechs, acht, zwölf und vierundzwanzig Stunden nach der Sulfonamidapplikation jeweils das Anfangsgemelk in eine Milchprobenflasche gemolken. Zur Enteiweißung und Entfettung der Milchproben wurden wieder Doppelproben angesetzt. Je 1 ml Milch wurde in 2 Erlenmeyerkolben pipettiert und mit 21 ml Aqua dest. verdünnt. Danach wurde unter Vermeidung von Schaumbildung der Kolbeninhalt gut durchmischt und die Suspension mit je 1 ml Zinksulfatlösung versetzt. Nach einer Wartezeit von 3 Minuten wurde nacheinander je 1 ml Bariumacetatlösung und je 1 ml NaOH-Lösung hinzu pipettiert und nach 5 Minuten zweimal filtriert. Danach wurden je 5 ml der Filtrate in Erlenmeyerkolben abgefüllt.

e) Sulfonamidspiegelbestimmung im Vollblut, Blutplasma und in der Milch

Allen gewonnenen Filtraten, denen des Vollblutes, des Blutplasmas und der Milch, wurden nacheinander

1. 0,5 ml einer 4 normalen Salzsäurelösung zugegeben, sofort gemischt und nur 1 Minute stehen gelassen,
2. 1 ml einer 0,1 %igen Natriumnitritlösung hinzugegeben, sofort gemischt und mindestens 3 Minuten stehen gelassen,

3. 1 ml einer 0,5 %igen Lösung von Sulfaminsäure dazu pipettiert, sofort gemischt und wiederholt geschüttelt bis keine Gasblasen mehr auftraten, und nach 2 Minuten

4. 0,1 ml einer 0,1 %igen Lösung von α-Naphthyl-aethylen-diamin-dihydrochlorid hinzugegeben, sofort gemischt und wiederholt geschüttelt, bis sich nach 20 Minuten ein Farbstoff von gleichbleibender Farbintensität gebildet hatte.

Die Farblösungen wurden in Küvetten aus Spezialglas mit einer Schichtdicke von 1 cm im Spektralphotometer PMQ II von ZEISS; bei einer Wellenlänge von 540 mμ, einer Spaltbreite von 0,02 mm und einer Bandbreite von 0,90 mμ, gegen eine Bezugslösung, bestehend aus Aqua dest. zur Einstellung des Wertes für 100 %ige Durchlässigkeit nach 20 Minuten gemessen.
Um von den gemessenen Extinktionswerten zu mg% Sulfonamidgehalt zu kommen, war es nötig, Eichlösungen von bekannten Konzentrationen herzustellen, zu messen, eine Eichkurve anzufertigen oder mit Hilfe einer Näherungsformel, wobei aber auch die Konzentrations- und Extinktionswerte der Eichlösungen bekannt sein mußten, den Umrechnungsfaktor von gemessener Extinktion zu mg% Sulfonamidgehalt rechnerisch zu ermitteln.

f) Aufstellung einer Eichkurve

50 mg Sulfamethylphenazol wurden in einem 100 ml Meßkolben in 1 ml 1n NaOH-Lösung gelöst und dann der Meßkolben mit 0,2 molarem Phosphat-Puffer nach SOERENSEN, welcher einen pH von 7,0 hatte, bis zur Eichmarke aufgefüllt. Von dieser 50 mg%igen Lösung wurden mit dem SOERENSEN-Puffer Verdünnungen folgender Konzentrationen hergestellt:
25 mg%, 20 mg%, 15 mg%, 10 mg%, 5 mg%, 2,5 mg% und 1,25 mg%

Von diesen Zwischenverdünnungen wurde je 1 ml in Flaschen mit eingeschliffenem Stopfen pipettiert und mit je 20 ml Aqua dest. aufgefüllt. Nach Erwärmung in kochendem Wasserbad über 4 Minuten wurden je 4 ml 20 %ige Trichloressigsäure dazugegeben. Man erhielt so eine Serie von Eichlösungen mit den Konzentrationen 1,0; 0,8; 0,6; 0,4; 0,2; 0,1 und 0,05 mg%. Je 5 ml dieser Eichlösungen wurden in Doppelansätzen in Erlenmeyerkolben pipettiert und wie unter e) beschrieben weiterbehandelt. Die ermittelten Extinktionswerte der Eichlösungen wurden auf der Ordinate, die dazugehörigen Konzentrationen auf der Abszisse eines Koordinatensystems aufgetragen. Die gefundenen Werte wurden untereinander und mit dem Nullpunkt verbunden (Abbildung 1).

Die Berechnung des Umrechnungsfaktors F geschah nach der Formel $F = K \cdot D$, dabei beträgt der Verdünnungsfaktor $D = 25$ für diese Methode. Der mittlere Extinktionskoeffizient der Eichlösungen K wurde nach der Näherungsformel

$$K = \frac{C_1 + C_2 + C_3 + \dots C_n}{E_1 + E_2 + E_3 + \dots E_n}$$

berechnet.

Für die Berechnung von K durften nur Werte verwendet werden, die auf der Geraden der Eichkurve oder in deren Verlängerung lagen.

Für Sulfamethylphenazol betrug der Umrechnungsfaktor $F = 49$.

g) Berechnung der Halbwertzeit

DOST (1953) beschreibt eine Methode, die es ermöglicht, anhand der Blutspiegelkurve, ohne Kenntnisse über die Ausscheidung, die Eliminationsgeschwindigkeit eines Stoffes zu berechnen. Der Verfasser versteht unter Halbwertzeit

die Zeit, in der die Konzentration im Blut auf die Hälfte absinkt. Grundbedingung ist, daß der Stoff, für den die Halbwertzeit berechnet werden soll, intravenös appliziert wird und die zur Berechnung verwendeten Werte aus der exponential abfallenden reinen Eliminationskurve entnommen werden. Da sich die exponential abfallende Eliminationskurve bei halblogarithmischer Auftragung als Gerade darstellt, ist es nötig, die gemessenen Blutspiegelwerte auf Millimeterpapier zu übertragen und die für die Halbwertzeit zu berechnenden Werte nur aus dem geraden Kurventeil zu entnehmen. Die Berechnung der Halbwertzeit erfolgte nach der Formel

$$t_{halb} = \frac{1}{k_2} \ln 2 = \frac{0{,}6931}{k_2}$$

Die Eliminationskonstante k_2 wurde berechnet nach

$$k_2 = \frac{\ln y_1 - \ln y_2}{t_2 - t_1}$$

Dem ersten Wert des Blutspiegels, welcher auf der Geraden liegt, ordnet man die Zeit t_1 und die Höhe y_1 zu, den folgenden t_2 und y_2.

Hat man für t und y mehr als zwei Werte zur Verfügung, so werden auch diese mit herangezogen, um die endgültige Eliminationskonstante aus dem arithmetischen Mittel aller für k_2 gefundenen Werte zu berechnen. Die Eliminationskonstante von Sulfamethylphenazol wurde aus vier verschiedenen y- und t-Werten berechnet.

In den Versuchsbesprechungen wurden folgende Abkürzungen verwendet:

18605-Ba	=	Sulfamethylphenazol
Kpgw	=	Körpergewicht
Herzt.	=	Herztöne
P.K.	=	Pansenkontraktionen
Temp.	=	Körperinnentemperatur
v.d.Appl.	=	vor der Applikation
n.d.Appl.	=	nach der Applikation
glm.	=	gleichmäßig
rglm.	=	regelmäßig
costoabd.	=	costoabdominal
kr.	=	kräftig
mkr.	=	mittelkräftig
Std.	=	Stunden
Ery.	=	Erythrozyten
Leukoz.	=	Leukozyten
Hb.	=	Hämoglobingehalt
Fi.	=	Färbeindex
Baso.	=	Basophile
Eos.	=	Eosinophile
Stabk.	=	Stabkernige
Segm.	=	Segmentkernige
gr., kl., Lymph.	=	große, kleine Lymphozyten
Monoz.	=	Monozyten
Spez. G.	=	Spezifisches Gewicht
Urobil.	=	Urobilinogen
Bilir.	=	Bilirubin
Sed.	=	Sediment
Pl-ep.	=	Plattenepithelien
i.v.	=	intravenös
i.m.	=	intramuskulär
s.c.	=	subkutan

II. Vorversuche

Die Vorversuche sollten zunächst Aufschluß über die lokale und systemische Verträglichkeit des Präparates geben. Darüber hinaus wurde untersucht in welcher Höhe Blut- und Milchspiegel bei den für Rinder bei Sulfonamiden üblichen Standarddosierungen und deren Abwandlungen zu erwarten sind. Letzlich sollte geklärt werden, ob und inwieweit mit einer Kumulationswirkung nach wiederholten intravenösen Gaben von Sulfamethylphenazol zu rechnen ist.

Der 1. und 2. Vorversuch befaßten sich ausschließlich mit der lokalen Verträglichkeit nach subkutanen beziehungsweise intramuskulären Injektionen, der 3. bis 5. Vorversuch mit der systemischen Verträglichkeit nach intravenösen 18605-Ba-Gaben und die Vorversuche 6 bis 9 sowohl mit der systemischen Verträglichkeit als auch mit Sulfonamidspiegelbestimmungen.

1. Vorversuch

Alter des Tieres:	1 3/4 Jahr
Gewicht des Tieres:	274 kg
Dosierung:	100 mg/kg Kpgw = 137,0 ml 18605-Ba s.c. Aufteilung auf 2 Depots (68,0 ml s.c. am Hals und 69,0 ml s.c. am Triel

Befund unmittelbar nach der Injektion

Reizerscheinungen beziehungsweise eine Schmerzhaftigkeit im Bereich der Injektionsstellen waren nicht festzustellen. Die Injektionsquaddel war sowohl am Hals als auch am Triel etwa handtellergroß und wies eine Verdickung von 2,5 - 3,0 cm auf.

Befund 24 Stunden nach der Injektion

Die Injektionsquaddeln waren nicht mehr vorhanden. Lediglich bei der Palpation konnte eine geringgradig teigige Konsistenz des Gewebes in den Injektionsbereichen festgestellt werden. Eine Schmerzhaftigkeit war nicht vorhanden.

Befund 48 Stunden nach der Injektion

Adspektion und Palpation ergaben keinen besonderen Befund.

2. Vorversuch

Alter des Tieres:	8 Jahre
Gewicht des Tieres:	542 kg
Dosierung:	100 mg/kg Kpgw = 271,0 ml 18605-Ba s.c. und i.m. Aufteilung auf 4 Depots (100 ml s.c. am Hals, 100 ml s.c. am Triel, 50,0 ml i.m. linksseitig und 21 ml i.m. rechtsseitig im Bereich der Mm. semitendinei und semimembranacei)

Befund unmittelbar nach der Injektion

Reizerscheinungen beziehungsweise eine Schmerzhaftigkeit im Bereich der Injektionsstellen waren nicht feststellbar. Die subkutanen Injektionsquaddeln am Hals und Triel waren etwa handflächengroß und wiesen eine Verdickung von 3,0 - 3,5 cm auf. An der linksseitigen intramuskulären Injektionsstelle war eine pfirsichkerngroße subkutane Quaddel entstanden.

Befund 24 Stunden nach der Injektion

Die Adspektion ergab bis auf eine etwa haselnußgroße Verdickung im Bereich der linksseitigen intramuskulären Injektionsstelle keinen besonderen Befund.
Palpatorisch konnte eine geringgradig teigige Beschaffenheit des Gewebes im Bereich der subkutanen Injektionsstellen festgestellt werden. Die Beschaffenheit der Verdickung an der intramuskulären Injektionsstelle war derbelastisch.

Befund 48 Stunden nach der Injektion

Bis auf die haselnußgroße, derbelastische Verdickung an der linksseitigen intramuskulären Injektionsstelle war kein besonderer Befund zu erheben.

Befund 96 Stunden nach der Injektion

Veränderungen an den Injektionsstellen waren nicht mehr feststellbar.

3. Vorversuch

Alter des Tieres: 6 Jahre
Gewicht des Tieres: 574 kg
Dosierung: 100 mg/kg Kpgw = 287,0 ml 18605-Ba i.v.

Klinische Befunde

	v.d. Appl.	n.d. Appl. 10'	20'	30'	
Puls (')	78	78	84	80	glm., rglm., mkr.
Atmung (')	32	48	48	44	costoabd.
Herzt.	rein und gut abgesetzt				
P.K. (2')	2	2	2	3	mkr.
Temp. (°C)	38,5	38,9	39,0	38,8	

Blutbefunde

	v.d. Appl.	n.d. Appl. 2 Std.	24 Std.
Ery. (Mill.)	6,31	7,45	6,78
Leukoz.	8850	9650	15050
Baso.	---	---	---
Eos.	9	7	4
Segm.	23	47	50
gr. Lymph.	4	3	2
kl. Lymph.	59	41	40
Monoz.	1	1	4

Harnbefunde

	v.d. Appl.	n. d. Appl. 2 Std.	24 Std.
Farbe	dunkel, getrübt	gelb, getrübt	gelb, getrübt
Reaktion	sauer	sauer	sauer
Spez. G.	1023	1025	1030
Eiweiß	ø	ø	ø
Zucker	ø	ø	ø
Urobil.	normal	normal	normal
Bilir.	ø	ø	ø
Sed.	Leukoz., Pl-ep., Urate	vereinz. Leukoz. u. Pl-ep.	Urate, Oxalate vereinz.Leukoz.

Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

Die bei der klinischen Untersuchung erhobenen Werte für Puls, Atmung, Herztöne, Pansenkontraktionen und Körpertemperatur bewegten sich in den physiologischen Grenzen.
Bei der Blutuntersuchung war 24 Stunden nach der 18605-Ba-Applikation eine Steigerung der Leukozytenzahl von 8850 auf 15050 zu verzeichnen.
Die segmentkernigen Granulozyten zeigten im gleichen Zeitraum einen Anstieg von 23 auf 50 und die kleinen Lymphozyten einen Abfall von 59 auf 40 .
Die Harnbefunde wiesen keine Besonderheiten auf.

4. Vorversuch

Alter des Tieres: 6 1/2 Jahre
Gewicht des Tieres: 617 kg
Dosierung: 150 mg/kg Kpgw = 462,8 ml 18605-Ba i.v.

Klinische Befunde

	v.d. Appl.	n. d. Appl. 10'	20'	30'	40'	50'	60'	
Puls (')	72	78	72	72	72	72	72	glm., rglm., mkr.
Atmung (')	28	48	48	36	36	36	28	costo-abd.
Herzt.	rein und gut abgesetzt							
P.K. (2')	2	2	2	2	2	2	2	mkr.
Temp. (°C)	38,8	39,0	39,0	38,4	39,0	38,4	38,4	

Blutbefunde

	v.d. Appl.	n. d. Appl. 2 Std.	24 Std.
Ery. (Mill.)	5,97	6,15	6,06
Leukoz.	8600	8100	8100
Baso.	---	---	1
Eos.	2	4	2
Stabk.	2	4	6
Segm.	31	44	53
gr. Lymph.	3	3	3
kl. Lymph.	57	44	35
Monoz.	5	1	--

Harnbefunde

	v.d. Appl.	n. d. Appl. 2 Std.	24 Std.
Farbe	gelb, klar	hellgelb, klar	hellgelb, klar
Reaktion	sauer	sauer	sauer
Spez.G.	1019	1017	1025
Eiweiß	ø	ø	ø
Zucker	ø	ø	ø
Urobil.	normal	normal	normal
Bilir.	ø	ø	ø
Sed.	Pl-ep. Urate	Oxalate Urate	Pl-ep. Urate

Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

Die Werte der klinischen Untersuchungen und der Harnuntersuchungen zeigten nur Schwankungen, die noch im physiologischen Bereich lagen. Bei der 24 Stunden nach der Applikation vorgenommenen Blutuntersuchung zeigte sich bei den segmentkernigen Granulozyten eine Zunahme von 31 auf 53, bei den kleinen Lymphozyten ein Abfall von 57 auf 35 .

5. Vorversuch

Alter des Tieres: 8 Jahre
Gewicht des Tieres: 578 kg
Dosierung: 200 mg/kg Kpgw = 578,0 ml 18605-Ba i.v.

Klinische Befunde

	v.d. Appl.	n. d. Appl. 10'	20'	30'	40'	50'	60'	
Puls (')	64	76	68	68	68	68	64	glm., rglm., mkr.
Atmung (')	24	40	52	52	48	36	32	costo-abd.
Herzt.	rein und gut abgesetzt							
P.K. (2')	3	2	2	2	2	2	2	mkr.
Temp. (^{o}C)	38,5	38,6	38,5	38,6	38,7	38,6	38,5	

Blutbefunde

	v.d. Appl.	n. d. Appl. 2 Std.	24 Std.
Ery. (Mill.)	5,97	5,86	5,77
Leukoz.	9600	9600	9150
Baso.	---	---	---
Eos.	1	1	1
Stabk.	8	4	---
Segm.	58	73	73
gr. Lymph.	---	---	---
kl. Lymph.	32	22	26
Monoz.	1	---	---

Harnbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Farbe	hellgelb, klar	gelb, klar	hellgelb, klar
Reaktion	sauer	sauer	sauer
Spez.G.	1020	1025	1016
Eiweiß	ø	ø	ø
Zucker	ø	ø	ø
Urobil.	normal	normal	normal
Bilir.	ø	ø	ø
Sed.	Pl-ep., Urate, Oxalate	Oxalate Urate	Pl-ep., Urate

Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

Die bei der klinischen Untersuchung erhobenen Befunde und die Werte der Harnuntersuchungen bewegten sich in physiologischen Grenzen. Bei der Blutuntersuchung war 24 Stunden nach der Applikation eine Zunahme der segmentkernigen Granulozyten von 58 auf 73 feststellbar. Gleichfalls war ein Abfall des bereits sehr niedrigen Wertes der kleinen Lymphozyten von 32 auf 26 zu verzeichnen.

6. Vorversuch

Alter des Tieres: 4 Jahre
Gewicht des Tieres: 420,0 kg
Milchleistung: 12,0 Liter
Dosierung: 75 mg/kg Kpgw = 158,0 ml 18605-Ba i.v.

Sulfonamidspiegel in mg%

Stunden	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	16,5	14,0	1,6
2	13,9	11,3	---
4	11,3	9,1	---
6	8,5	7,7	---
8	7,3	5,9	---
9	---	---	0,3
12	4,3	4,3	---
17	---	---	0
24	2,1	2,4	---

Die graphische Darstellung der Werte ist in der Abbildung 2 ersichtlich.

Klinische Befunde

	1 Tag v.d. Appl.	Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.	
Puls (')	88	88	80	glm., rglm., mkr.
Atmung (')	28	28	32	costoabd.
Herzt.	rein und gut abgesetzt			
P.K. (2')	2	2	2	mkr.
Temp. (°C)	38,8	38,6	38,8	

Blutbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Ery. (Mill.)	6,26	6,15	5,64
Leukoz.	13550	13700	13300
Hb.	56,9	55,6	50,6
Fi.	0,80	0,77	0,66
Eos.	1	2	2
Stabk.	6	3	2
Segm.	42	60	32
gr. Lymph.	5	23	23
kl. Lymph.	44	28	57
Monoz.	2	2	2

Harnbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Farbe	gelblich, getrübt	gelb, klar	hellgelb, klar
Reaktion	sauer	sauer	schwach alkalisch
Spez.G.	1035	1039	1036
Eiweiß	Ø	Ø	Ø
Zucker	Ø	Ø	Ø
Urobil.	normal	normal	normal
Bilir.	Ø	Ø	Ø
Sed.	Leukoz., Pl.-ep., Urate	Leukoz., Pl.-ep.	Pl.-ep., Urate

Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

Die bei der klinischen Untersuchung erhobenen Befunde für Puls, Atmung, Herztöne, Pansenkontraktionen und Temperatur bewegten sich in physiologischen Grenzen.
Die schon vor der Applikation gefundene unphysiologisch hohe Leukozytenzahl von 13550 änderte sich während und auch nach der 18605-Ba-Applikation nicht wesentlich.
Die segmentkernigen Granulozyten stiegen am Applikationstag von 42 am Tag vor der Applikation auf 60 an. Gleichfalls war ein Abfall der kleinen Lymphozyten von 44 auf 28 zu verzeichnen. Einen Tag nach der Applikation erreichten die segmentkernigen Granulozyten mit 32 sowie die kleinen Lymphozyten mit 57 wieder die Ausgangswerte.
Die im Harnsediment vor und am Tage der Applikation gefundenen Leukozyten ließen sich einen Tag nach der Applikation nicht mehr nachweisen.

7. Vorversuch

Alter des Tieres: 6 Jahre

Gewicht des Tieres: 525 kg
Milchleistung: 16,0 Liter
Dosierung: 75 mg/kg Kpgw = 197,0 ml 18605-Ba i.v.

Sulfonamidspiegel in mg%

Stunden	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	20,1	13,2	2,0
2	16,0	10,2	---
4	12,6	8,3	---
6	9,2	6,7	---
8	7,4	5,9	---
9	---	---	0,3
12	4,7	4,1	---
17	---	---	0
24	2,9	2,5	---

Die graphische Darstellung der Werte ist in der Abbildung 3 ersichtlich.

Klinische Befunde

	1 Tag v.d. Appl.	Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.	
Puls (')	84	80	80	glm., rglm., mkr.
Atmung (')	36	36	36	costoabd.
Herzt.	rein und gut abgesetzt			
P.K. (2')	2	2	2	mkr.
Temp. (°C)	38,5	38,5	38,7	

Blutbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Ery. (Mill.)	7,1	6,73	6,47
Leukoz.	15500	13300	20250
Hb.	63,1	63,1	65,0
Fi.	0,77	0,8	0,86
Eos.	9	16	16
Segm.	63	51	36
gr. Lymph.	2	2	2
kl. Lymph.	24	28	46
Monoz.	2	1	1

Harnbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Farbe	gelb, klar	gelb, klar	gelb, klar
Reaktion	schwach alkalisch	alkalisch	alkalisch
Spez.G.	1033	1050	1045
Eiweiß	ø	ø	ø
Zucker	ø	ø	ø
Urobil.	normal	normal	normal
Bilir.	ø	ø	ø
Sed.	vereinz. Leukoz., Tripelphosphate	vereinz. Leukoz., Pl.-ep.	Pl.-ep., Tripelphosphate

Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

Die klinischen Untersuchungen ergaben keine auf die Sulfonamidapplikation zurückzuführenden Veränderungen der Werte. Die physiologisch leicht erhöhte Erythrozytenzahl war während des Versuches (am Applikationstag und einen Tag nach der Applikation), bei leicht steigendem Hämoglobin-Gehalt und Färbeindex, in den physiologischen Bereich abgefallen. Die schon vor dem Versuch stark erhöhte Leukozyten-Gesamtzahl erreichte einen Tag nach der Applikation einen Wert, welcher die physiologische Schwankungsbreite um das Doppelte überstieg. Die mit 63 sehr hochliegende Zahl der segmentkernigen Granulozyten war einen Tag nach der Applikation auf 36 abgefallen, während sich die Zahl der eosinophilen Granulozyten sowie die der Lymphozyten im gleichen Zeitraum fast verdoppelte. Somit erreichten die Lymphozy-

ten, die vor Versuchsbeginn unter dem physiologischen Wert lagen, einen Tag nach der Applikation einen in den physiologischen Grenzen liegenden Wert, die eosinophilen Granulozyten dagegen stiegen weit über den physiologischen Grenzwert. Die im Harnsediment vor und am Tage der Applikation gefundenen Leukozyten ließen sich einen Tag nach der Applikation nicht mehr nachweisen.
Alle übrigen Harnbefunde bewegten sich für den kontrollierten Zeitraum im physiologischen Bereich.

8. Vorversuch

Alter des Tieres: 2 1/2 Jahre
Gewicht des Tieres: 325 kg
Milchleistung: 10,0 Liter
Dosierung: 100 mg/kg Kpgw = 162,5 ml 18605-Ba i.v.

	Sulfonamidspiegel in mg%			
Stunden	Vollblut	Blutplasma	Milch	Restmilch
1	23,3	19,4	2,5	2,5
2	19,2	15,0	---	---
4	15,1	12,0	---	---
6	12,1	10,3	---	---
8	10,5	9,5	---	---
9	---	---	0,3	0,2
12	6,8	7,0	---	---
17	---	---	0	0
24	2,1	1,7	---	---

Die graphische Darstellung der Werte ist in der Abbildung 4 ersichtlich.

Klinische Befunde

	1 Tag v.d. Appl.	Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.	
Puls (')	84	86	86	glm., rglm., mkr.
Atmung (')	36	32	36	costoabd.
Herzt.	rein und gut abgesetzt			
P.K. (2')	2	2	2	mkr.
Temp. (°C)	38,8	38,7	38,9	

Blutbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Ery. (Mill.)	7,24	7,04	7,03
Leukoz.	15200	12300	12500
Hb.	75,0	64,4	68,75
Fi.	0,9	0,8	0,86
Eos.	14	15	13
Stabk.	5	5	6
Segm.	30	28	13
gr. Lymph.	–	–	2
kl. Lymph.	51	52	65
Monoz.	–	–	1

Harnbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Farbe	hellgelb, klar	hellgelb, klar	gelb, klar
Reaktion	schwach alkalisch	sauer	sauer
Spez.G.	1028	1032	1030
Eiweiß	ø	ø	ø
Zucker	ø	ø	ø
Urobil.	normal	normal	normal
Bilir.	ø	ø	ø
Sed.	vereinz. Leukoz., Pl-ep., Urate	vereinz. Leukoz., Urate, Oxalate	vereinz. Leukoz., Pl-ep., Oxalate

Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

Die klinischen Untersuchungen ergaben keine besonderen Befunde. Die vor Versuchsbeginn leicht erhöhte Zahl der Erythrozyten erreichte einen Tag nach der Applikation bei leicht fallendem Hämoglobingehalt und Färbeindex mit 7,030 Millionen einen im physiologischen Bereich liegenden Wert. Die einen Tag vor Versuchsbeginn stark erhöhte Leukozytenzahl von 15200 zeigte ebenfalls eine abfallende Tendenz, lag jedoch mit 12500 Leukozyten immer noch außerhalb der physiologischen Grenze. Während bei den segmentkernigen Granulozyten im kontrollierten Zeitraum eine stark abfallende Tendenz von 30 auf 13 zu verzeichnen war, stiegen die Lymphozyten geringgradig über die obere physiologische Grenze an. Die Harnreaktion schlug am Applikationstag vom schwach alkalischen in den sauren Bereich um und zeigte

auch am Tage nach der Applikation die gleiche Reaktion. Im Harnsediment ließen sich während des ganzen kontrollierten Zeitraumes vereinzelt Leukozyten nachweisen, die übrigen Harnbefunde bewegten sich für den kontrollierten Zeitraum im physiologischen Bereich.

9. Vorversuch

Alter des Tieres: 12 Jahre
Gewicht des Tieres: 566 kg
Milchleistung: 12,0 Liter
Dosierung: 5 mal je 75 mg/kg Kpgw = je 212,3 ml 18605-Ba i.v. in 24-stündigen Abständen

Sulfonamidspiegel in mg%

Std.	1.Tag Vollblut	1.Tag Blutplasma	1.Tag Milch	2.Tag Vollblut	2.Tag Blutplasma	2.Tag Milch
1	24,3	20,4	3,8	23,1	18,1	3,4
2	20,5	18,1	3,5	20,1	16,3	3,0
4	15,7	14,5	3,2	18,1	15,0	2,9
6	12,9	11,8	2,3	15,6	13,9	2,1
8	10,6	9,1	1,6	12,7	12,2	1,9
12	7,6	6,6	1,0	9,2	9,0	1,0
24	3,7	2,9	0,4	4,7	3,9	0,7

Std.	3.Tag Vollblut	3.Tag Blutplasma	3.Tag Milch
1	24,7	20,2	3,2
2	21,6	19,6	6,6
4	17,8	14,7	3,0
6	14,5	13,1	2,4
8	12,7	12,7	1,8
12	9,6	8,3	1,0
24	5,0	4,6	0,3

Sulfonamidspiegel in mg%

Std.	4.Tag Vollblut	Blutplasma	Milch	5.Tag Vollblut	Blutplasma	Milch
1	23,3	18,8	3,7	25,3	21,1	2,9
2	22,0	17,2	3,0	23,3	19,5	2,6
4	17,5	15,3	0,5	18,0	16,9	2,5
6	12,0	10,9	1,6	15,3	13,5	2,0
8	11,5	10,3	1,6	14,0	13,0	1,4
12	10,5	9,8	1,1	9,0	8,7	0,9
24	4,5	4,8	0,4	5,3	5,0	0,4

Die graphische Darstellung der Werte ist in der Abbildung 5 ersichtlich.

Klinische Befunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	4. Appl.-tag	5. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Puls (')	72	72	76	76	72	68	72
			glm., rglm., mkr.				
Atmung (')	36	32	36	32	28	28	28
			costoabd.				
Herzt.			rein und gut abgesetzt				
P.K. (2')	3	3	2	2	2	3	3
			mkr.				
Temp. (°C)	38,4	38,6	38,4	39,0	38,6	38,7	38,7

Blutbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	4. Appl.-tag	5. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Ery. (Mill.)	6,05	6,05	6,07	5,32	5,68	5,28	5,65
Leukoz.	5600	5450	6950	9050	7750	8150	5650
Hb.	62,3	56,9	61,25	65,6	60,6	63,75	54,4
Fi.	0,84	0,82	0,86	1,05	0,91	1,03	0,81
Eos.	12	12	12	11	14	28	8
Stabk.	-	2	-	3	4	2	-
Segm.	56	56	48	59	63	44	35
gr. Lymph.	1	2	1	-	-	1	5
kl. Lymph.	42	31	39	28	23	24	52
Monoz.	-	-	2	-	-	-	-

Harnbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	4. Appl.-tag	5. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Farbe	hell-gelb, trübe	hell-gelb, trübe	hell-gelb, leicht trübe	hell-gelb, klar	hell-gelb, klar	hell-gelb, klar	gelb, klar
Reaktion	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer	alka-lisch
Spez.G.	1021	1015	1016	1021	1022	1020	1029
Eiweiß	+	+	+	+	+	+	Ø
Zucker	+	+	+	+	+	+	+
Urobil.	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal
Bilir.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Sed.	Ery.++ Leu-koz.+ Pl-ep. Bakt.+	Ery.++ Leu-koz.+ Pl-ep. Bakt.+	Leu-koz.+ Ery.+ Bakt.+ Pl-ep.	Leu-koz.+ Ery. ver-einz. Bakt.+ Pl-ep.	Leu-koz. ± Ery. ver-einz. Bakt.± Pl-ep.	Leu-koz.+ Bakt.+ Pl-ep. Ery.	Leu-koz.+ Ery.+ Bakt.± Pilz-fäden Pl-ep.

Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

Die bei der klinischen Untersuchung erhobenen Werte für Puls, Atmung, Herztöne, Pansenkontraktionen und Temperatur bewegen sich in physiologischen Grenzen. Die Leukozytenzahl erreichte am 3. Applikationstag mit 9050 Leukozyten die obere physiologische Grenze und am Tage nach der Applikation mit einer Gesamtzahl von 5650 Leukozyten wieder den Ausgangswert. Die segmentkernigen Granulozyten erreichten am 4. Applikationstag mit 63 einen weit über dem physiologischen Bereich, die Lymphozyten dagegen am gleichen Tag mit 23 einen weit unter dem physiologischen Bereich liegenden Wert. Bei den segmentkernigen Granulozyten vollzog sich bis zu 24 Stunden nach Applikationsende ein Abfall,

bei den kleinen Lymphozyten eine Vermehrung innerhalb des physiologischen Bereiches. Die schon vor der Applikation leicht erhöhten eosinophilen Granulozyten erreichten mit 28 am 5. Applikationstag den doppelten Ausgangswert um einen Tag später (1 Tag nach der Applikation) in den physiologischen Bereich zurückzufallen.
Während der gesamten Untersuchungszeit (7 Tage lang) waren die Reaktionen auf Eiweiß und Zucker im Harn positiv.
Im Sediment fanden sich 7 Tage lang Erythrozyten, Leukozyten, Bakterien und Plattenepithelien.
Die Harnreaktion war vor und während der Applikation sauer, einen Tag nach der Applikation alkalisch.

Ergebnisse der Vorversuche

Bei der Prüfung der l o k a l e n Verträglichkeit konnten unmittelbar nach Verabreichung sowohl nach subkutaner als auch nach intramuskulärer Applikation von Sulfamethylphenazol weder Anzeichen von Reizerscheinungen noch Schmerzhaftigkeit festgestellt werden. Im Bereich der subkutanen Injektionsstellen war nach 24 Stunden palpatorisch eine geringgradige teigige Beschaffenheit des Gewebes zu bemerken. Die intramuskuläre Injektion hinterließ nach 24 Stunden eine derbelastische haselnußgroße Verhärtung, die auch nach 48 Stunden noch vorhanden war. An den subkutanen Injektionsstellen konnte 48 Stunden, an den intramuskulären 96 Stunden nach der Applikation, kein besonderer Befund mehr erhoben werden.

Bei der Prüfung auf die s y s t e m i s c h e Verträglichkeit zeigte die intravenöse Applikation des Präparates keine Erscheinungen einer Nebenwirkung. Bei allen Rindern, die das Sulfonamid intravenös appliziert bekommen hatten, hielten sich die klinischen Untersuchungsbefunde für den kontrollierten Zeitraum in physiologischen Bereichen.

Die Blutbefunde wiesen unabhängig von der Dosierungshöhe des Sulfonamids zum Teil erhebliche Unterschiede auf. Während sich bei keinem der in den Vorversuchen geprüften Tiere eine Veränderung im Bereich des roten Blutbildes erkennen ließ, konnte bei 2 Versuchstieren nach der Sulfonamidapplikation ein Ansteigen der Leukozyten-Gesamtzahlen in einen unphysiologisch hohen Bereich beobachtet werden. In mehreren Fällen war nach Verabreichung des Sulfonamids neben einer Steigerung der segmentkernigen Granulozyten in unphysiologisch hohe Bereiche ein Abfall der Lymphozyten unter den physiologischen Bereich festzustellen. In einem Fall kam es zu einem unphysiologisch hohen Anstieg der eosinophilen Granulozyten.

Die Harnbefunde zeigten keine auf die Sulfonamidapplikation zurückzuführenden Veränderungen.

Bei initialer intravenöser Applikation von 75 mg/kg Körpergewicht wurden bei sämtlichen Rindern die maximalen Vollblut- und Blutplasmawerte bei den durchgeführten Bestimmungszeiten eine Stunde nach der Applikation beobachtet. Die Blutplasmaspiegel waren in den ersten Stunden stets niedriger als die Vollblutspiegel, eine Tendenz zum Konzentrationsausgleich bestand zwar im Zeitraum von 8 bis 24 Stunden nach der Gabe, er wurde jedoch nur bei einem Tier erreicht. Die 24-Stundenwerte schwankten zwischen 2,1 - 3,7 mg% (Vollblut) und 1,7 - 2,9 mg% (Plasma). Eine viermalige Nachdosierung des Sulfonamids in Höhe von 75 mg/kg Körpergewicht bewirkte eine sowohl im Vollblut als auch im Blutplasma geringe Kumulation. Die Werte betrugen am 1. Applikationstag 3,7 beziehungsweise 2,9 mg% und am 5. Applikationstag 5,3 beziehungsweise 5,0 mg%.

Bei 2 Kühen waren die Sulfonamidmilchspiegel bereits 1 Stunde nach der Applikation so gering, daß 17 Stunden nach der Verabfolgung kein Sulfonamid mehr in der Milch nachgewiesen werden konnte. Bei dem Versuchstier, das 5 mal je 75 mg/kg Körpergewicht erhalten hatte, war das Sulfonamid in der Milch jeweils bis zu 24 Stunden nach der Applikation nachweisbar.

Bei den Applikationen in Höhe von 100 mg/kg Körpergewicht wurden die gleichen Beobachtungen gemacht, wie nach Dosierungen in Höhe von 75 mg/kg Körpergewicht.

III. Hauptversuche

In den Hauptversuchen erhielten insgesamt 19 Rinder das Sulfonamid 18605-Ba. Die Applikation des Präparates wurde intravenös, subkutan oder oral vorgenommen. Die in jedem Fall durchgeführten Nachdosierungen erfolgten immer in 24-stündigen Abständen.

Die Hauptversuche wurden aufgrund der verschiedenen Applikationsarten und Dosierungshöhen in folgende 7 Gruppen unterteilt:

Gruppe I		
(2 Kühe)	Initialdosis	100 mg/kg Kpgw i.v.
	Nachdosierung 2 x je	100 mg/kg Kpgw i.v.
Gruppe II		
(3 Kühe)	Initialdosis	100 mg/kg Kpgw i.v.
	Nachdosierung 2 x je	75 mg/kg Kpgw i.v.
Gruppe III		
(5 Kühe)	Initialdosis	100 mg/kg Kpgw i.v.
	Nachdosierung 2 x je	50 mg/kg Kpgw i.v.
Gruppe IV		
(2 Kühe)	Initialdosis	75 mg/kg Kpgw i.v.
	Nachdosierung 2 x je	50 mg/kg Kpgw i.v.
Gruppe V		
(2 Kühe)	Initialdosis	100 mg/kg Kpgw i.v.
	Nachdosierung 2 x je	50 mg/kg Kpgw oral
Gruppe VI		
(3 Kühe)	Initialdosis	75 mg/kg Kpgw i.v.
	Nachdosierung 2 x je	50 mg/kg Kpgw oral
Gruppe VII		
(1 Kuh)	Initialdosis	100 mg/kg Kpgw s.c.
	Nachdosierung 2 x je	50 mg/kg Kpgw oral
(1 Kuh)	Initialdosis	75 mg/kg Kpgw s.c.
	Nachdosierung 2 x je	50 mg/kg Kpgw oral

Ausgenommen bei den 5 Kühen der 3. Gruppe wurde bei sämtlichen Tieren neben den Sulfonamidspiegelbestimmungen auch die systemische Verträglichkeit von 18605-Ba untersucht.

Gruppe I

1. Hauptversuch

Alter des Tieres: 8 Jahre
Gewicht des Tieres: 448 kg
Milchleistung: 12,0 Liter
Dosierung: 3 x je 100 mg/kg Kpgw = je 224,0 ml 18605-Ba i.v. in 24-stündigen Abständen

Sulfonamidspiegel in mg%

	1.Tag			2.Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	28,5	25,4	2,4	28,9	28,4	2,4
2	24,3	22,5	-	26,3	23,6	-
4	21,0	19,0	-	20,1	17,9	-
6	16,2	17,0	-	16,9	16,3	-
8	13,7	15,3	-	15,5	13,8	-
9	-	-	0,9	-	-	0,9
12	8,2	10,7	-	9,2	10,1	-
17	-	-	0,5	-	-	0,1
24	4,4	4,4	-	5,5	5,2	-

	3.Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	28,6	24,2	2,9
2	26,9	23,9	-
4	24,9	19,5	-
6	24,5	18,0	-
8	21,3	13,2	-
9	-	-	0,8
12	10,4	9,2	-
17	-	-	0
24	3,3	3,2	-

Die graphische Darstellung der Werte ist in der Abbildung 6 ersichtlich.

Klinische Befunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Puls (')	68	68	72	70	70
			glm., rglm., kr.		
Atmung (')	20	24	24	20	24
			costoabd.		
Herzt.		rein und gut abgesetzt			
P.K. (2')	2	2	2	2	2
			kr.		
Temp. (°C)	38,9	36,6	38,7	38,7	38,7

Blutbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl. tag	1 Tag n.d. Appl.
Ery.(Mill.)	5,67	4,99	4,9	5,16	5,47
Leukoz.	12350	12900	11950	12400	14300
Hb.	55,6	57,9	57,75	53,1	54,4
Fi.	0,86	0,89	0,98	0,91	--
Baso.	--	1	--	--	--
Eos.	2	1	4	3	1
Stabk.	1	6	6	6	4
Segm.	26	39	28	40	31
gr. Lymph.	2	2	3	2	4
kl. Lymph.	69	50	55	48	58
Monoz.	--	1	4	1	2

Harnbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Farbe	gelb, ds.	gelb, ds.	hellgelb, ds.	dunkelgelb, klar	gelb, klar
Reaktion	alkalisch	schw. sauer	schw. alkalisch	schw. sauer	sauer
Spez.G.	1021	1025	1035	1032	1033
Eiweiß	leicht getrübt	unv.	unv.	unv.	unv.
Zucker	ø	ø	ø	ø	ø
Urobil.	normal	unv.	unv.	unv.	unv.
Sed.	vereinz. Leukoz.	vereinz. Urate, Leukoz.	vereinz. Leukoz., Pl-ep., Oxalate	vereinz. Leukoz., Urate	vereinz. Leukoz., Urate, Oxalate

2. Hauptversuch

Alter des Tieres: 4 Jahre
Gewicht des Tieres: 630 kg
Milchleistung: 18,0 Liter
Dosierung: 3 x je 100 mg/kg Kpgw = je 315,0 ml 18605-Ba i.v. in 24-stündigen Abständen

Sulfonamidspiegel in mg%

	1.Tag			2.Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	36,2	28,4	2,5	36,8	29,5	2,5
2	32,6	27,3	-	34,5	28,8	-
4	27,1	25,1	-	27,3	24,5	-
6	20,6	19,0	-	22,8	21,7	-
8	13,9	17,0	-	19,6	16,9	-
9	-	-	0,8	-	-	0,8
12	9,2	11,2	-	12,1	12,5	-
17	-	-	0	-	-	0,1
24	5,0	5,3	-	7,1	7,1	-

	3.Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	35,4	29,3	2,5
2	35,0	28,3	-
4	28,2	24,8	-
6	19,8	22,9	-
8	18,4	17,3	-
9	-	-	0,9
12	15,5	14,1	-
17	-	-	0
24	5,0	5,0	-

Die graphische Darstellung der Werte ist in der Abbildung 7 ersichtlich.

Klinische Befunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl - tag	2. Appl.- tag	3. Appl.- tag	1 Tag n.d. Appl.
Puls (')	76	76	72	76	76
		glm., rglm., mkr.			
Atmung (')	24	2[illegible]	24	24	24
		costoabd.			
Herzt.		rein und gut abgesetzt			
P.K. (2')	3	2	3	3	3
		kr.			
Temp. (°C)	38,6	38,5	38,5	38,6	38,6

Blutbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.- tag	2. Appl.- tag	3. Appl.- tag	1 Tag n.d. Appl.
Ery. (Mill.)	6,8	6,03	5,93	6,16	6,16
Leukoz.	8250	10350	10000	8750	13850
Hb.	71,25	61,25	66,3	66,9	66,9
Fi.	0,85	0,86	0,94	0,94	0,94
Baso.	2	–	–	–	–
Eos.	5	3	5	1	1
Stabk.	4	9	4	4	2
Segm.	40	39	46	47	45
gr. Lymph.	5	3	3	3	3
kl. Lymph.	41	43	40	40	45
Monoz.	3	3	2	5	4

Harnbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Farbe	gelb, klar	gelb, klar	gelb, klar	gelb, klar	gelb, klar
Reaktion	alka-lisch	alka-lisch	alka-lisch	alka-lisch	alka-lisch
Spez.G.	1041	1040	1029	1025	1031
Eiweiß	ø	ø	ø	ø	ø
Zucker	ø	ø	ø	ø	ø
Urobil.	normal	normal	normal	normal	normal
Sed.	ver-einz. Leukoz., Oxalate, Pl-ep.	Phos-phate, Leukoz., Oxalate,	ver-einz. Leukoz. Oxalate, Phosphate	Pl-ep., Leukoz., Urate, ver-einz. Oxalate, Phosphate	vereinz. Leukoz., Urate, Oxalate, Pl-ep.

Zusammenfassung der Ergebnisse von Gruppe I

Die bei der klinischen Untersuchung erhobenen Befunde schwankten in physiologischen Grenzen. Die Leukozyten-Gesamtzahl war bei beiden Tieren einen Tag nach der Applikation wesentlich höher als bei Versuchsbeginn, wobei das 1. Rind bereits vor der Applikation eine erhöhte Leukozytenzahl (12350) aufwies.
Die Harnbefunde zeigten gegenüber den Ausgangswerten keine wesentlichen Veränderungen.

Die Höchstwerte der Sulfonamidkonzentrationen wurden bei beiden Rindern an jedem Applikationstag bei den vorgenommenen Bestimmungszeiten eine Stunde nach der Medikation gemessen. 24 Stunden nach den 18605-Ba-Gaben schwankten die Vollblut- beziehungsweise Plasmawerte zwischen 3,3 - 7,1 beziehungsweise 3,2 - 7,1 mg%. Die Plasmawerte erreichten innerhalb der ersten Stunden nach der Applikation an keinem Applikationstag die Höhe der Vollblutwerte. Erst 6 - 8 Stunden nach der jeweiligen Applikation bestand eine Neigung zum Konzentrationsausgleich beziehungsweise zum Absinken des Blutspiegels unter das Plasmaspiegelniveau. Mit der dreimaligen Applikation gleicher Sulfonamidmengen konnte keine wesentliche Steigerung der Sulfonamidwerte sowohl im Vollblut als auch im Blutplasma erreicht werden. Die Milchspiegel erreichten zur gleichen Zeit wie die Vollblut- und Blutplasmaspiegel ihre höchsten Werte.

Die Mittelwerte der Sulfonamidspiegel im Vollblut und Plasma nach 1 und 24 Stunden sowie der zum Vollblut- und Blutplasma prozentuale Sulfonamidgehalt in der Milch sind in Tabelle 1 ersichtlich.

Tabelle 1

VOLLBLUT- u. PLASMAWERTE

1 Std. n. d. Appl.

1.Appl.-tag		1.u.2.Appl.-tag		1.,2.u.3.Appl.-tag		
Vollblut	Plasma	Vollblut	Plasma	Vollblut	Plasma	
32,4	26,9	32,9	29,0	32,0	26,8	mg%

24 Std. n. d. Appl.

4,7	4,9	5,5	5,5	5,1	5,0	mg%

MILCHSPIEGELWERTE

- In Prozent zu den Vollblut- bzw. Plasmawerten, wobei diese gleich 100 % gesetzt werden -

1 Std. n. d. Appl.

7,5	9,1	7,5	8,5	8,4	10,1	%

Gruppe II

3. Hauptversuch

Alter des Tieres: 6 Jahre
Gewicht des Tieres: 590 kg
Milchleistung: 6,0 Liter
Dosierung: 1 x 100 mg/kg Kpgw = 295,0 ml 18605-Ba i.v. und 2 x je 75 mg/kg Kpgw = je 221,3 ml 18605-Ba i.v. in 24-stündigen Abständen

Sulfonamidspiegel in mg%

	1.Tag			2.Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	32,6	29,3	3,1	29,4	23,3	1,1
2	24,7	19,3	-	21,5	20,4	-
4	23,4	18,8	-	18,9	16,9	-
6	20,5	18,1	-	18,9	16,1	-
8	17,0	15,8	-	18,5	13,2	-
9	-	-	0,9	-	-	0
12	13,1	11,5	-	12,8	10,2	-
17	-	-	0,7	-	-	1,0
24	6,7	7,0	-	5,9	4,1	-

	3.Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	33,3	25,2	5,3
2	29,0	22,8	-
4	24,6	18,6	-
6	19,6	18,0	-
8	19,2	17,0	-
9	-	-	1,4
12	15,0	12,5	-
17	-	-	0
24	7,2	7,6	-

Die graphische Darstellung der Werte ist in der Abbildung 8 ersichtlich.

Klinische Befunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Puls (')	76	72	72	76	72
		glm., rglm., kr.			
Atmung (')	25	28	32	28	28
		costoabd.			
Herzt.		rein und gut abgesetzt			
P.K. (2')	2	2	2	2	2
		mkr.			
Temp. (°C)	38,7	38,5	38,6	38,6	38,6

Blutbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Ery. (Mill.)	6,67	7,07	6,47	6,67	6,91
Leukoz.	6050	6350	5250	5500	5550
Hb.	78,75	67,5	68,75	71,25	71,25
Fi.	1,0	0,81	0,92	0,92	0,84
Baso.	1	2	-	-	-
Eos.	1	4	11	8	8
Stabk.					
Segm.	42	40	35	36	47
gr. Lymph.	1	-	-	1	2
kl. Lymph.	52	54	53	54	40
Monoz.	4	-	1	1	2

Harnbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Farbe	hell-gelb, klar	dunkel-gelb, trübe	hell-gelb, klar	hell-gelb, klar	hell-gelb, klar
Reaktion	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer
Spez.G.	1011	1025	1020	1018	1020
Eiweiß	ø	ø	ø	ø	ø
Zucker	ø	ø	ø	ø	ø
Urobil.	normal	normal	normal	normal	normal
Sed.	ver-einz. Leukoz.u. Urate, Oxalate	ver-einz. Leukoz.u. Urate, Oxalate	ver-einz. Leukoz.u. Urate, Oxalate	ver-einz. Leukoz.u. Urate, Oxalate	Ery., Rn-ep., Pl-ep., vereinz. Leukoz., Oxalate

4. Hauptversuch

Alter des Tieres: 5 Jahre
Gewicht des Tieres: 482 kg
Milchleistung: 9,0 Liter
Dosierung: 1 x 100 mg/kg Kpgw = 241,0 ml 18605-Ba i.v. und 2 x je 75 mg/kg Kpgw = je 180,7 ml 18605-Ba i.v. in 24-stündigen Abständen

Sulfonamidspiegel in mg%

	1.Tag			2.Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	31,0	27,0	2,2	26,6	21,2	0,9
2	24,9	20,2	-	19,3	17,0	-
4	20,0	18,6	-	17,1	14,3	-
6	16,5	16,2	-	14,4	12,6	-
8	13,3	13,5	-	14,0	11,1	-
9	-	-	0,8	-	-	0,0
12	10,0	8,7	-	7,0	7,0	-
17	-	-	0,4	-	-	0,6
24	4,6	4,3	-	4,3	5,9	-

3.Tag

Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	30,3	24,2	4,8
2	26,2	20,9	-
4	20,8	17,1	-
6	16,5	14,6	-
8	15,1	12,8	-
9	-	-	0,7
12	11,1	10,1	-
17	-	-	0,0
24	4,5	6,4	-

Die graphische Darstellung der Werte ist in der Abbildung 9 ersichtlich.

Klinische Befunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Puls (')	68	84	84	80	82
		glm., rglm., mkr.			
Atmung (')	28	32	36	32	32
			costoabd.		
Herzt.		rein und gut abgesetzt			
P.K. (2')	2	2	3	3	3
			kr.		
Temp. (°C)	38,4	38,8	39,1	38,9	38,9

Blutbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Ery. (Mill.)	6,47	5,81	6,48	6,7	7,45
Leukoz.	10000	8700	8300	10750	11150
Hb.	59,37	70,0	76,25	67,5	74,4
Fi.	0,80	1,0	1,0	0,89	0,9
Baso.	-	1	1	-	-
Eos.	7	3	4	5	3
Stabk.	2	-	1	-	3
Segm.	20	44	29	37	36
gr. Lymph.	4	-	4	-	-
kl. Lymph.	66	48	56	55	57
Monoz.	1	4	5	3	1

Harnbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Farbe	hell-gelb, klar	gelb, klar	hell-gelb, klar	gelb, getrübt	gelb, getrübt
Reaktion	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer
Spez.G.	1033	1031	1026	1030	1025
Eiweiß	ø	ø	ø	ø	ø
Zucker	ø	ø	ø	ø	ø
Urobil.	normal	normal	normal	normal	normal
Sed.	ver-einz. Leukoz.u. Urate, Oxalate	ver-einz. Leukoz., Oxalate	ver-einz. Leukoz., Oxalate	massenh. Ery., Leukoz. vermehrt, Pl-ep., Rn-ep.	massenh. Ery., vereinz. Leukoz., Pl-ep.

5. Hauptversuch

Alter des Tieres: 9 Jahre
Gewicht des Tieres: 560 kg
Milchleistung: 6,0 Liter
Dosierung: 1 x 100 mg/kg Kpgw = 280,0 ml 18605-Ba i.v. und 2 x je 75 mg/kg Kpgw = je 210,0 ml 18605-Ba i.v. in 24-stündigen Abständen

Sulfonamidspiegel in mg%

	1.Tag			2.Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	32,3	26,4	1,0	27,7	20,5	3,1
2	23,1	20,1	-	23,7	19,7	-
4	17,0	14,6	-	19,4	14,9	-
6	14,4	13,3	-	16,2	14,4	-
8	12,0	10,8	-	12,0	11,6	-
9	-	-	0,0	-	-	0,0
12	7,9	7,4	-	10,1	9,9	-
17	-	-	4,9	-	-	3,2
24	6,2	7,0	-	8,7	7,7	-

3.Tag

Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	30,5	24.7	2,6
2	27,5	24.1	-
4	24,7	22,7	-
6	20,6	15,9	-
8	15,9	15,0	-
9	-	-	1,0
12	12,8	11,1	-
17	-	-	0,7
24	9,3	9,8	-
25	-	-	0,3
26	9,1	9,4	-

3.Tag

Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch
28	7,8	8,7	-
30	6,3	7,0	-
32	6,0	6,6	-
33	-	-	0
34	5,5	6,0	-
36	4,7	5,6	-
38	4,3	4,9	-
40	3,7	4,0	-

Die graphische Darstellung der Werte ist in der Abbildung 10 ersichtlich.

Klinische Befunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Puls (')	72	72	72	76	72
Atmung (')	26	28 glm.,rglm.,kr. costoabd.	28	24	26
Herzt.		rein und gut abgesetzt			
P.K. (2')	2	2	2 kr.	2	2
Temp. (°C)	38,8	39,1	38,6	38,7	38,6

Blutbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Ery. (Mill.)	5,95	6,98	5,88	6,76	6,69
Leukoz.	8200	9050	10350	7350	8300
Hb.	69,3	66,9	63,1	71,87	68,1
Fi.	1,0	0,83	0,91	0,92	0,89
Baso.	-	-	2	-	-
Eos.	13	9	6	-	5
Stabk.	4	2	1	-	4
Segm.	40	47	32	-	28
gr. Lymph.	2	2	2	-	2
kl. Lymph.	40	38	55	-	60
Monoz.	1	2	1	-	1

Harnbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Farbe	gelb, klar	dunkel-gelb, klar	hell-gelb, klar	gelb, klar	gelb, klar
Reaktion	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer
Spez.G.	1030	1025	1025	1023	1015
Eiweiß	ø	ø	ø	ø	ø
Zucker	ø	ø	ø	ø	ø
Urobil.	normal	normal	normal	normal	normal
Sed.	vereinz. Leukoz., Pl-ep., Urate, Oxalate	vereinz. Leukoz., Urate, Oxalate	vereinz. Leukoz., Urate, Oxalate	vereinz. Leukoz., Urate, Oxalate	massenh. Ery., vereinz. Leukoz., Pl-ep., Urate, Oxalate

Zusammenfassung der Ergebnisse von Gruppe II

Die bei der klinischen Untersuchung erhobenen Befunde schwankten wie bei den Tieren der 1. Gruppe in physiologischen Grenzen.
Die Blutuntersuchungen ließen bei 2 Rindern (Vers. 4 u. 5) eine Steigerung der Leukozyten-Gesamtzahl erkennen. Ein Rind (Vers. 4) zeigte allerdings bereits vor Versuchsbeginn mit 10000 Leukozyten einen hohen Wert.
Bei den Harnbefunden konnten keine auf die Sulfonamidapplikation zurückzuführenden Veränderungen festgestellt werden.
Die Höchstwerte der Vollblut- und Plasmaspiegel waren immer nach einer Stunde ersichtlich. 24 Stunden nach der Applikation lagen die Werte in allen Fällen noch über 4,3 mg%, meistens sogar über 6,2 mg%. Auch nach 40 Stunden (Vers. 5) waren noch Werte über 3,7 beziehungsweise 4,0 mg% feststellbar, wobei die Plasmawerte von 24 Stunden nach der Applikation an über den Vollblutwerten lagen. In den ersten Stunden nach der Applikation erreichten die Plasmawerte nicht die Höhe der Vollblutwerte. Erst 8 Stunden post applicationem beginnend bestand eine Tendenz zum Konzentrationsausgleich beziehungsweise in einigen Fällen nach 24 Stunden zum Abfall des Vollblutspiegels unter das Plasmaspiegelniveau. Die geringeren Nachdosierungen in Höhe von 75 mg/kg Kpgw am 2. und 3. Applikationstag hatten auf die Sulfonamidhöchstwerte im Vollblut und Blutplasma nur einen geringeren und auf die 24-Stundenwerte keinen Einfluß.
Die Milchspiegel erreichten nur teilweise gleichzeitig mit den Vollblut- und Blutplasmaspiegeln ihre höchsten Werte. Im 5. Hauptversuch wurde am 1. und 2. Applikationstag der höchste Milchspiegelwert mit 4,9 beziehungsweise 3,2 mg% erst nach 17 Stunden, nachdem sich 9 Stunden lang kein Sulfonamid nachweisen ließ, gemessen.
Die Mittelwerte der Sulfonamidspiegel im Vollblut und

Plasma nach 1 und 24 Stunden sowie der zum Vollblut und Blutplasma prozentuale Sulfonamidgehalt in der Milch sind in der Tabelle 2 ersichtlich.

Tabelle 2

VOLLBLUT- u. PLASMAWERTE

1 Std. n. d. Appl.

1.Appl.-tag		1.u.2.Appl.-tag		1.,2.u.3.Appl.-tag		
Vollblut	Plasma	Vollblut	Plasma	Vollblut	Plasma	
32,0	27,6	27,9	21,7	31,4	24,7	mg%

24 Std. n. d. Appl.

5,8	6,1	6,1	6,0	6,4	6,6	mg%

MILCHSPIEGELWERTE

- In Prozent zu den Vollblut- bzw. Plasmawerten, wobei diese gleich 100 % wurden -

1 Std. n. d. Appl.

6,6	7,6	6,1	7,9	13,5	17,1	%

Gruppe III

6. Hauptversuch

Alter des Tieres: 10 Jahre
Gewicht des Tieres: 609 kg
Milchleistung: 15,0 Liter
Dosierung: 1 x 100 mg/kg Kpgw = 305,0 ml 18605-Ba i.v. und 2 x je 50 mg/kg Kpgw = je 152,5 ml 18605-Ba i.v. in 24-stündigen Abständen

Sulfonamidspiegel in mg%

	1.Tag			2.Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	27,6	22,1	2,5	26,4	22,1	4,0
2	26,2	20,2	-	24,2	18,5	-
4	22,8	19,0	-	20,7	16,8	-
6	16,6	12,3	-	16,0	15,0	-
8	15,9	12,3	-	14,4	12,6	-
9	-	-	1,1	-	-	1,2
12	15,0	11,5	-	14,0	11,5	-
17	-	-	0,0	-	-	0,5
24	14,6	9,9	-	8,1	7,1	-

3.Tag

Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	23,8	18,7	1,4
2	20,8	17,8	-
4	19,5	17,2	-
6	17,1	16,3	-
8	13,2	11,3	-
9	-	-	0,9
12	12,3	10,1	-
17	-	-	0,6
24	6,8	6,6	-

Die graphische Darstellung der Werte ist in der Abbildung 11 ersichtlich.

7. Hauptversuch

Alter des Tieres: 10 Jahre
Gewicht des Tieres: 505 kg
Milchleistung: 9,0 Liter
Dosierung: 1 x 100 mg/kg Kpgw = 252,5 ml 18605-Ba i.v. und 2 x je 50 mg/kg Kpgw = je 126,0 ml 18605-Ba i.v. in 24-stündigen Abständen

Sulfonamidspiegel in mg%

	1.Tag			2.Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	24,1	18,9	3,3	21,2	15,8	4,2
2	24,0	18,3	-	20,9	15,7	-
4	18,2	15,6	-	17,6	14,0	-
6	14,3	14,1	-	11,8	9,8	-
8	13,8	11,2	-	10,5	9,2	-
9	-	-	1,7	-	-	0,7
12	12,7	10,1	-	8,6	7,6	-
17	-	-	0,1	-	-	0,0
24	10,6	9,2	-	3,5	4,3	-

	3.Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	17,6	15,3	1,0
2	16,0	13,8	-
4	14,0	12,5	-
6	11,9	11,0	-
8	8,8	8,2	-
9	-	-	0,8
12	7,6	7,0	-
17	-	-	0,0
24	4,3	6,6	-

Die graphische Darstellung der Werte ist in der Abbildung 12 ersichtlich.

8. Hauptversuch

Alter des Tieres: 7 Jahre
Gewicht des Tieres: 560 kg
Milchleistung: 12,0 Liter
Dosierung: 1 x 100 mg/kg Kpgw = 280,0 ml 18605-Ba i.v. und 2 x je 50 mg/kg Kpgw = je 140,0 ml 18605-Ba i.v. in 24-stündigen Abständen

Sulfonamidspiegel in mg%

	1.Tag			2.Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	25,5	19,6	2,5	20,4	17,6	1,4
2	24,7	19,0	-	17,9	16,8	-
4	22,4	17,2	-	15,0	14,6	-
6	16,7	15,2	-	12,7	11,3	-
8	12,9	10,4	-	10,1	9,1	-
9	-	-	1,0	-	-	0,7
12	9,0	7,4	-	7,6	7,1	-
17	-	-	0,0	-	-	0,0
24	5,4	5,3	-	4,1	3,5	-

	3.Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	18,2	15,9	1,5
2	15,4	14,6	-
4	14,4	13,2	-
6	12,8	13,0	-
8	10,0	12,3	-
9	-	-	0,8
12	5,5	6,2	-
17	-	-	0,4
24	4,0	4,7	-

Die graphische Darstellung der Werte ist in der Abbildung 13 ersichtlich.

9. Hauptversuch

Alter des Tieres: 8 Jahre
Gewicht des Tieres: 470 kg
Milchleistung: 12,0 Liter
Dosierung: 1 x 100 mg/kg Kpgw = 235,0 ml 18605-Ba i.v. und 2 x je 50 mg/kg Kpgw = je 117,5 ml 18605-Ba i.v. in 24-stündigen Abständen

Sulfonamidspiegel in mg%

	1.Tag			2.Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	26,9	26,2	2,3	22,8	22,0	1,3
2	25,7	22,4	-	19,0	20,1	-
4	21,3	19,5	-	16,3	15,6	-
6	17,5	18,4	-	13,8	14,3	-
8	14,4	14,9	-	10,7	11,6	-
9	-	-	1,1	-	-	0,8
12	10,6	10,7	-	5,9	5,0	-
17	-	-	0,4	-	-	0,5
24	6,5	7,9	-	4,5	4,9	-

	3.Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	20,7	19,5	1,6
2	17,4	18,0	-
4	15,3	17,0	-
6	12,8	14,6	-
8	10,0	12,3	-
9	-	-	0,8
12	5,5	6,2	-
17	-	-	0,4
24	3,7	4,7	-

Die graphische Darstellung der Werte ist in der Abbildung 14 ersichtlich.

10. Hauptversuch

Alter des Tieres: 7 Jahre
Gewicht des Tieres: 500 kg
Milchleistung: 15,0 Liter
Dosierung: 1 x 100 mg/kg Kpgw = 250,0 ml 18605-Ba i.v. und 2 x je 50 mg/kg Kpgw = je 125,0 ml 18605-Ba i.v. in 24-stündigen Abständen

Sulfonamidspiegel in mg%

	1.Tag			2.Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	31,7	26,8	3,0	21,2	18,7	0,8
2	26,5	22,9	-	18,7	18,1	-
4	19,3	18,0	-	13,7	13,1	-
6	15,1	15,8	-	10,2	10,9	-
8	13,7	12,3	-	9,1	9,2	-
9	-	-	0,9	-	-	0,7
12	9,5	9,2	-	5,1	6,4	-
17	-	-	0,9	-	-	0,3
24	4,4	4,1	-	3,1	4,0	

	3. Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	19,0	17,7	1,4
2	15,2	14,8	-
4	13,1	12,9	-
6	9,6	9,6	-
8	8,8	9,2	-
9	-	-	0,5
12	4,9	5,7	-
17	-	-	0,2
24	3,7	3,5	-

Die graphische Darstellung der Werte ist in der Abbildung 15 ersichtlich.

Zusammenfassung der Ergebnisse von Gruppe III

Eine Stunde nach der jeweiligen Applikation lagen die Plasmawerte im allgemeinen niedriger als die Vollblutwerte. Lediglich beim 9. Hauptversuch waren die Plasmawerte an den Nachdosierungstagen nach einer Stunde und auch im weiteren Verlauf etwas höher als die Vollblutwerte. 6 Stunden nach den jeweiligen Dosierungen, zum Teil auch später, gleichen sich die Plasmawerte den Vollblutwerten an beziehungsweise waren bereits höher als letztere. Nach 24 Stunden lagen sie im allgemeinen über den Vollblutwerten. Die in dieser Gruppe gewählten Nachdosierungen in Höhe von 50 mg/kg Kpgw konnten die 24-Stundenwerte des 2. und 3. Applikationstages nicht auf gleicher Höhe halten wie die Initialdosis in Höhe von 100 mg/kg Kpgw.
Die Milchspiegel erreichten wie die Vollblut- und Blutplasmaspiegel ihre höchsten Werte 1 Stunde nach den 18605-Ba-Gaben. Sie fielen danach gleichmäßig ab und teilweise war bereits nach 17 Stunden kein Sulfonamid mehr nachweisbar.
Die Mittelwerte der Sulfonamidspiegel im Vollblut und Plasma nach 1 und 24 Stunden sowie der zum Vollblut und Blutplasma prozentuale Sulfonamidgehalt in der Milch sind in der Tabelle 3 ersichtlich.

Tabelle 3

VOLLBLUT- u. PLASMAWERTE

1 Std. n. d. Appl.

1.Appl.-tag		1.u.2.Appl.-tag		1.,2.u.3.Appl.-tag		
Vollblut	Plasma	Vollblut	Plasma	Vollblut	Plasma	
27,2	22,7	22,4	19,4	19,6	17,7	mg%

24 Std. n. d. Appl.

8,3	7,3	4,7	4,8	4,5	5,2	mg%

MILCHSPIEGELWERTE

- In Prozent zu den Vollblut- bzw. Plasmawerten, wobei diese gleich 100 % gesetzt wurden -

1 Std. n. d. Appl.

10,0	12,0	10,4	12,0	7,0	7,8	%

Gruppe IV

11. Hauptversuch

Alter des Tieres: 10 Jahre
Gewicht des Tieres: 499 kg
Milchleistung: 16,0 Liter
Dosierung: 1 x 75 mg/kg Kpgw = 187,2 ml 18605-Ba i.v. und 2 x je 50 mg/kg Kpgw = je 124,8 ml 18605-Ba i.v. in 24-stündigen Abständen

Sulfonamidspiegel in mg%

	1.Tag			2.Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	23,8	20,8	1,3	18,7	14,3	2,0
2	18,2	18,7	-	15,8	13,4	-
4	11,8	10,0	-	11,2	9,7	-
6	10,0	9,1	-	8,2	7,4	-
8	7,5	7,3	-	6,0	5,5	-
9	-	-	0,0	-	-	0,0
12	5,2	5,2	-	4,4	3,8	-
17	-	-	3,2	-	-	2,7
24	5,0	4,6	-	4,2	3,5	-

	3.Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	19,3	14,9	1,0
2	15,1	13,4	-
4	13,9	12,1	-
6	10,3	8,5	-
8	9,3	8,3	-
9	-	-	0,1
12	6,1	6,2	-
17	-	-	0,1
24	4,2	4,9	-
25	-	-	0,1
26	3,3	3,6	-
28	3,2	3,6	-

Die graphische Darstellung der Werte ist in der Abbildung 16 ersichtlich.

Klinische Befunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Puls (')	72	80	68	74	68
		glm., rglm., mkr.			
Atmung (')	24	24	20	28	24
		costoabd.			
Herzt.		rein und gut abgesetzt			
P.K. (2')	2	2	2	2	2
		mkr.			
Temp. (°C)	38,9	38,9	38,9	38,8	38,7

Blutbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Ery. (Mill.)	6,39	6,55	6,52	7,19	7,7
Leukoz.	6000	7400	6350	7350	7450
Hb.	79,2	69,3	62,5	75,0	79,1
Fi.	0,98	0,91	0,83	0,9	0,9
Baso.	-	-	0	-	-
Eos.	15	20	10	17	14
Jugdl.	-	2	-	-	-
Stabk.	5	8	6	1	2
Segm.	34	34	21	33	39
gr. Lymph.	2	-	4	3 / 3	2 / 3
kl. Lymph.	41	33	58	37	38
Monoz.	2	3	1	6	2

Harnbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Farbe	hell-gelb, trübe	hell-gelb, getrübt	hell-gelb, getrübt	hell-gelb, getrübt	hell-gelb, getrübt Bodensatz
Reaktion	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer
Spez.G.	1017	1012	1020	1016	1013
Eiweiß	getrübt	getrübt	getrübt	+	getrübt
Zucker	ø	ø	ø	ø	ø
Urobil.	normal	normal	normal	normal	normal
Sed.	vereinz. Leukoz., Urate, Oxalate, Pl-ep., massenh. Bakt., Rn-ep.	massenh. Bakt., Leukoz., Pl-ep., Rn-ep., Oxalate	massenh. Bakt., Leukoz., Pl-ep., Rn-ep., Oxalate	massenh. Bakt., Leukoz., Pl-ep., Rn-ep., Oxalate	massenh. Bakt., Leukoz., Pl-ep., Rn-ep., Oxalate

12. Hauptversuch

Alter des Tieres: 6 Jahre
Gewicht des Tieres: 524 kg
Milchleistung: 12,0 Liter
Dosierung: 1 x 75 mg/kg Kpgw = 196,5 ml 18605-Ba i.v. und 2 x je 50 mg/kg Kpgw = je 131,0 ml 18605-Ba i.v. in 24-stündigen Abständen

Sulfonamidspiegel in mg%

	1.Tag			2.Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	27,9	23,7	0,7	22,3	18,6	1,9
2	21,7	17,6	-	19,2	16,1	-
4	14,9	13,8	-	14,9	12,4	-
6	11,9	10,4	-	11,1	10,8	-
8	9,1	9,4	-	8,2	9,6	-
9	-	-	0,0	-	-	0,0
12	5,8	5,3	-	6,1	6,6	-
17	-	-	2,6	-	-	2,4
24	5,3	5,1	-	5,7	4,6	-

	3.Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	22,3	19,2	1,0
2	19,6	17,3	-
4	17,6	15,6	-
6	12,5	13,2	-
8	11,2	10,1	-
9	-	-	0,0
12	8,3	8,3	-
17	-	-	0,2
24	4,9	5,3	-
26	4,5	4,9	-
28	4,3	4,8	-

Die graphische Darstellung der Werte ist in der Abbildung 17 ersichtlich.

Klinische Befunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Puls (')	80	84	76	86	84
		glm., rglm., mkr.			
Atmung (')	36	48	40	40	42
		costoabd.			
Herzt.		rein und gut abgesetzt			
P.K. (2')	3	3	4	2	2
		mkr.			
Temp. (°C)	38,9	38,9	38,4	38,8	38,8

Blutbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Ery. (Mill.)	6,21	6,48	7,36	7,17	7,11
Leukoz.	6350	10250	12000	7500	7400
Hb.	68,75	67,5	66,9	82,5	71,87
Fi.	0,97	0,89	0,80	0,97	0,89
Baso.	1	–	–	1	–
Eos.	2	4	9	10	3
Stabk.	10	4	2	–	1
Segm.	28	35	33	22	25
gr. Lymph.	7	4	5	2	4
kl. Lymph.	48	50	49	64	64
Monoz.	4	3	2	3	3

Harnbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Farbe	gelb, klar	gelb, klar	gelb, klar	braun, getrübt	gelb, klar
Reaktion	alkalisch	alkalisch	alkalisch	sauer	sauer
Spez.G.	1020	1017	1019	1021	1016
Eiweiß	ø	ø	ø	+	+
Zucker	ø	ø	ø	ø	ø
Urobil.	normal	normal	normal	normal	normal
Sed.	vereinz. Leukoz., Oxalate, Urate	vereinz. Leukoz., Oxalate, Urate	vereinz. Leukoz., Oxalate, Urate	massenh. Ery., Leukoz. vermehrt, vereinz. Oxalate, Urate	massenh. Ery., Leukoz. vermehrt, vereinz. Oxalate, Urate

Zusammenfassung der Ergebnisse von Gruppe IV

Die klinischen Untersuchungen zeigten keine über die physiologischen Schwankungen hinausgehenden Befunde. Beim Rind des 12. Hauptversuches kam es am 1. Applikationstag zu einem Anstieg der Leukozyten auf 10250, am 2. Applikationstag sogar auf 12000, einen Tag nach der Applikation jedoch zur Rückkehr in den Normalbereich. Die Lymphozyten zeigten bei diesem Tier am 3. Applikationstag und einen Tag nach der Applikation mit 64 eine Erhöhung. Die Blutbefunde des im 11. Hauptversuch stehenden Rindes wiesen lediglich einen Anstieg der eosinophilen Granulozyten auf 20 am 1. Applikationstag auf.
Die Harnbefunde zeigten keine auf die Sulfonamidapplikation zurückzuführenden Veränderungen. Die im 12. Hauptversuch ab 3. Untersuchungstag festgestellten Veränderungen im Sediment müssen auf die Harnentnahmetechnik zurückgeführt werden.
Die Plasmawerte erreichten in den ersten Stunden nach der Applikation in keinem Fall die Höhe der Vollblutwerte. Nach 6-8 Stunden setzte jedoch eine weitgehende Angleichung der Spiegelhöhen ein, die aber nur in 2 Fällen zum Abfall des Vollblutspiegels unter das Plasmaspiegelniveau führte. 28 Stunden nach der Applikation war bei beiden Tieren der Sulfonamidspiegel im Plasma höher als im Vollblut. Im Vergleich zu Dosierungen in Höhe von 100 mg/kg Kpgw wurden mit den in dieser Gruppe durchgeführten Initialdosen in Höhe von 75 mg/kg Kpgw nicht wesentlich niedrigere 1-Stunden- und auch 24-Stundenwerte erzielt.

Die nur mit 50 mg/kg Kpgw vorgenommenen Nachdosierungen bewirkten geringgradig niedrigere 24-Stundenspiegel als die Initialdosen.
Nur an 2 von den insgesamt 6 Untersuchungstagen erreichten die Milchspiegel gleichzeitig mit den Vollblut- und Blutplasmaspiegeln ihre höchsten Werte. Bei beiden Tieren konnten die höchsten Milchspiegel am 1. und 2. Appli-

kationstag erst nach 17 Stunden festgestellt werden. 9 Stunden nach der Applikation war kein Sulfonamid nachweisbar.

Die Mittelwerte der Sulfonamidspiegel im Vollblut und Plasma nach 1 und 24 Stunden sowie der zum Vollblut und Blutplasma prozentuale Sulfonamidgehalt in der Milch sind in der Tabelle 4 ersichtlich.

Tabelle 4

VOLLBLUT- u. PLASMAWERTE

1 Std. n. d. Appl.

1.Appl.-tag		1.u.2.Appl.-tag		1.,2.u.3.Appl.-tag		
Vollblut	Plasma	Vollblut	Plasma	Vollblut	Plasma	
25,9	22,3	20,5	16,5	20,8	17,1	mg%

24 Std. n. d. Appl.

5,2	4,9	5,0	4,5	4,6	4,4	mg%

MILCHSPIEGELWERTE

- In Prozent zu den Vollblut- bzw. Plasmawerten, wobei diese gleich 100 % gesetzt wurden -

1 Std. n. d. Appl.

3,9	4,5	9,6	12,1	4,9	5,9	%

Gruppe V

13. Hauptversuch

Alter des Tieres: 7 Jahre
Gewicht des Tieres: 543 kg
Milchleistung: 15,0 Liter
Dosierung: 1 x 100 mg/kg Kpgw = 271,5 ml 18605-Ba i.v. und 2 x je 50 mg/kg Kpgw = je 27,2 g 18605-Ba oral in 24-stündigen Abständen

Sulfonamidspiegel in mg%

	1.Tag			2.Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	28,2	21,8	2,2	7,0	7,5	0,3
2	26,7	21,4	3,3	7,9	8,1	0,6
4	20,8	16,3	2,2	7,9	9,1	0,5
6	17,2	15,0	1,8	9,7	8,2	0,3
8	14,9	13,3	1,5	9,2	8,1	0,1
12	11,5	13,1	1,0	8,1	7,1	0,0
24	6,3	6,1	0,4	6,1	6,6	0,0

3.Tag

Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	7,2	7,5	0,4
2	8,3	8,3	0,5
4	8,5	8,1	0,7
6	9,2	7,9	0,2
8	9,5	7,5	0,2
12	7,8	6,5	0,0
24	5,3	4,9	0,0

Die graphische Darstellung der Werte ist in der Abbildung 18 ersichtlich.

Klinische Befunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl. - tag	1 Tag n.d. Appl.
Puls (')	68	72	70	68	68
		glm., rglm., kr.			
Atmung (')	24	28	28	24	24
		costoabd.			
Herzt.		rein und gut abgesetzt			
P.K. (2')	2	2	2	2	2
		kr.			
Temp. (°C)	38,4	38,5	38,6	38,6	38,5

Blutbefunde

Ery. (Mill.)	6,08	5,8	6,52	6,51	6,37
Leukoz.	7650	14100	12450	1340	14000
Hb.	75,0	70,0	73,15	62,5	64,3
Fi.	1,07	1,03	0,97	0,80	0,86
Eos.	2	-	-	3	1
Stabk.	4	6	3	1	2
Segm.	28	75	50	52	56
gr. Lymph.	-	-	5	2	-
kl. Lymph.	61	19	40	40	40
Monoz.	3	-	2	2	1

Harnbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Farbe	gelb, klar	hell-gelb, klar	hell-gelb, klar	gelb, getrübt	gelb, getrübt
Reaktion	schwach alkalisch	sauer	sauer	sauer	sauer
Spez.G.	1031	1017	1021	1015	1021
Eiweiß	ø	ø	ø	±	+
Zucker	ø	ø	ø	ø	ø
Urobil.	normal	normal	normal	normal	normal
Sed.	Leukoz. vermehrt, vereinz. Oxalate u. Urate	vereinz. Leukoz. u. Oxalate	vereinz. Leukoz., Pl-ep., Oxalate	Oxalate, Ery., Leukoz. vermehrt, Pl-ep., Urate	vereinz. Ery., Oxalate

14. Hauptversuch

Alter des Tieres: 8 Jahre
Gewicht des Tieres: 547 kg
Milchleistung: 21,0 Liter
Dosierung: 1 x 100 mg/kg Kpgw = 273,5 ml 18605-Ba i.v. und 2 x je 50 mg/kg Kpgw = je 27,4 g 18605-Ba oral in 24-stündigen Abständen

Sulfonamidspiegel in mg%

	1.Tag			2.Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	27,1	23,1	2,7	9,5	10,0	0,7
2	26,7	23,0	2,8	10,9	11,8	0,9
4	21,7	18,6	2,1	12,0	12,1	0,9
6	18,0	17,1	1,9	13,2	11,5	0,8
8	15,2	14,0	1,8	12,3	10,5	0,7
12	13,5	13,7	1,4	10,7	10,4	0,3
24	8,1	8,7	0,9	7,8	8,5	0,1

3.Tag

Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	9,5	10,1	0,6
2	10,8	10,2	0,7
4	11,7	11,6	0,7
6	12,0	11,3	0,9
8	12,4	10,0	0,6
12	10,2	9,4	0,2
24	7,0	7,0	0

Die graphische Darstellung der Werte ist in der Abbildung 19 ersichtlich.

Klinische Befunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Puls (')	72	70	74	74	74
		glm., rglm., mkr.			
Atmung (')	32	32	28	28	32
		costoabd.			
Herzt.		rein und gut abgesetzt			
P.K. (2')	2	2	2	2	2
		kr.			
Temp. (°C)	38,8	38,7	38,6	38,7	38,7

Blutbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Ery. (Mill.)	6,07	6,1	6,23	6,32	5,98
Leukoz.	4850	4250	3700	5300	4000
Hb.	62,6	65,6	67,5	59,37	58,1
Fi.	0,89	0,91	0,94	0,80	0,80
Baso.	-	-	1	-	1
Eos.	3	2	4	2	9
Stabk.	1	-	3	2	-
Segm.	40	55	27	26	27
gr. Lymph.	-	-	-	4	1
kl. Lymph.	54	42	62	64	61
Monoz.	2	1	3	2	1

Harnbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Farbe	gelb, klar	gelb, klar	gelb, klar	hell-gelb, getrübt	gelb, getrübt
Reaktion	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer
Sepz.G.	1030	1025	1030	1026	1025
Eiweiß	ø	±	±	±	+
Zucker	ø	ø	ø	ø	ø
Urobil.	normal	normal	normal	normal	normal
Sed.	Leukoz., Urate, Oxalate, Bakt.	vereinz. Ery., Leukoz., vermehrt Oxalate, Urate, Bakt.	massenh. Ery., Leukoz., vermehrt Oxalate, Urate	massenh. Ery., Leukoz. vermehrt, Oxalate	massenh. Ery., Leukoz., Oxalate

Zusammenfassung der Ergebnisse von Gruppe V

Sowohl die klinischen Untersuchungen als auch die Harnuntersuchungen ergaben keine auf eine Sulfonamidwirkung zurückzuführenden Befunde.
Die Blutuntersuchungen ließen beim Rind des 13. Hauptversuches einen Anstieg der Leukozyten von 7650 auf 14100 und das Verbleiben der erhöhten Werte bis zum Untersuchungsende erkennen. Die segmentkernigen Granulozyten stiegen von 28 auf 75 und fielen während der weiteren Versuchszeit nur wieder auf 61 ab. Bei den kleinen Lymphozyten erfolgte ein Abfall von 61 auf 19, wobei allerdings im weiteren Verlauf wieder eine Erhöhung auf 40 ersichtlich war. Beim Rind des 14. Hauptversuches war bis auf einen Anstieg der segmentkernigen Granulozyten von 40 auf 55 (1.Applikationstag) mit darauffolgendem und auch bleibendem Abfall auf 27 sowie einer während der gesamten Untersuchungszeit beobachteten sehr niedrigen Leukozytenzahl (nur 4000) kein besonderer Blutbefund zu erheben.

Nach der intravenösen Initialdosis erreichten die Blutplasmaspiegel in den ersten Stunden der Sulfonamidbestimmung nicht die Höhe der Vollblutwerte. Von 6-8 Stunden bis zu 24 Stunden nach der Applikation bestand jedoch nur noch ein geringer Unterschied zwischen den Werten. Bei den oralen Nachdosierungen wurden in den ersten beiden Stunden nach den 18605-Ba-Gaben höhere Plasma- als Vollblutspiegel beobachtet. Die Höchstwerte waren nach dieser Applikationsart erst nach 6-8 Stunden ersichtlich und erreichten sowohl im Vollblut als auch im Plasma nur eine Höhe von 13,2 beziehungsweise 12,1 mg%. Der Abfall des Sulfonamidspiegels bis zu 24 Stunden nach der Applikation erfolgte jedoch wesentlich langsamer als nach den intravenösen Initialdosen, so daß die 24-Stundenwerte bei beiden Applikationsformen und Dosierungshöhen fast auf gleicher Ebene lagen.

Die Mittelwerte der Sulfonamidspiegel im Vollblut und Plasma nach 1 und 24 Stunden sowie der zum Vollblut und Blutplasma prozentuale Sulfonamidgehalt in der Milch sind aus der Tabelle 5 ersichtlich.

Tabelle 5

VOLLBLUT- u. PLASMAWERTE

1 bzw. 4-8 Std. n. d. Appl.

1.Appl.-tag		1.u.2.Appl.-tag		1.,2.u.3.Appl.-tag		
Vollblut	Plasma	Vollblut	Plasma	Vollblut	Plasma	
27,7	22,5	10,6	10,6	11,0	10,0	mg%

24 Std. n. d. Appl.

7,2	7,4	7,1	7,5	6,8	6,9	mg%

MILCHSPIEGELWERTE

- In Prozent zu den Vollblut- bzw. Plasmawerten, wobei diese gleich 100 % gesetzt wurden -

1 Std. n. d. Appl.

8,9	10,9	5,9	5,5	5,9	5,6	%

8 Std. n. d. Appl.

11,0	12,1	3,4	3,9	3,5	4,4	

Gruppe VI
15. Hauptversuch

Alter des Tieres: 7 Jahre
Gewicht des Tieres: 498 kg
Milchleistung: 14,0 Liter
Dosierung: 1 x 75 mg/kg Kpgw = 186,8 ml 18605-Ba i.v. und 2 x je 50 mg/kg Kpgw = je 25 g 18605-Ba oral in 24-stündigen Abständen

Sulfonamidspiegel in mg%

	1.Tag			2.Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	23,9	20,2	2,3	5,9	5,6	0,7
2	20,3	18,3	1,8	7,6	7,2	1,2
4	17,9	16,3	1,6	8,5	8,3	0,9
6	14,6	14,2	1,4	8,2	8,4	0,6
8	12,4	11,8	1,2	8,5	8,9	1,1
12	8,6	9,1	0,8	7,9	7,9	0,6
24	4,7	4,6	0,4	5,6	5,6	0,2

	3.Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	6,7	7,5	0,4
2	7,4	7,6	0,4
4	8,1	8,6	2,5
6	7,3	7,9	0,4
8	10,5	9,1	0,5
12	8,9	9,8	0,9
24	5,3	6,0	0,2

Die graphische Darstellung der Werte ist in der Abbildung 20 ersichtlich.

Klinische Befunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Puls (')	88	80	84	72	80
		glm., rglm., kr.			
Atmung (')	36	32	32	28	36
			costoabd.		
Herzt.		rein und gut abgesetzt			
P.K. (2')	3	3	2	2	2
			kr.		
Temp. (°C)	39,0	38,6	38,9	38,6	39,0

Blutbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Ery.(Mill.)	6,69	5,12	6,39	4,86	5,08
Leukoz.	8700	8050	9250	8950	8650
Hb.	59,37	60,6	54,4	60,6	58,6
Fi.	0,76	1,02	0,73	1,07	0,78
Baso.	-	-	1	-	1
Eos.	9	10	7	10	9
Stabk.	-	1	2	-	-
Segm.	55	26	43	41	40
gr. Lymph.	2	3	-	-	-
kl. Lymph.	34	60	49	49	52
Monoz.	-	-	-	-	-

Harnbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Farbe	hell-gelb, klar	hell-gelb, klar	hell-gelb, klar	hell-gelb, klar	gelb, klar
Reaktion	sauer	sauer	sauer	sauer	neutral
Spez.G.	1012	1013	1026	1020	1026
Eiweiß	ø	ø	ø	ø	ø
Zucker	ø	ø	ø	ø	ø
Urobil.	normal	normal	normal	normal	normal
Bilir.	ø	ø	ø	ø	ø
Sed.	Leukoz.+, Bakt.±, Pl-ep.	Leukoz.+, Bakt.±, Pl-ep.	Leukoz.+, Bakt.±, Pl-ep.	Leukoz., vereinz. Bakt.±, Pl-ep.	Leukoz., vereinz. Ery.+ Bakt.+ Pl-ep.

16. Hauptversuch

Alter des Tieres: 10 Jahre
Gewicht des Tieres: 559 kg
Milchleistung: 12,0 Liter
Dosierung: 1 x 75 mg/kg Kpgw = 209,5 ml 18605-Ba i.v. und 2 x je 50 mg/kg Kpgw = je 28 g 18605-Ba oral in 24-stündigen Abständen

Sulfonamidspiegel in mg%

Std.	1.Tag Vollblut	1.Tag Blutplasma	1.Tag Milch	2.Tag Vollblut	2.Tag Blutplasma	2.Tag Milch
1	23,4	20,9	2,2	4,6	4,9	0,2
2	19,1	18,2	1,5	5,4	5,8	0,3
4	15,8	17,0	1,2	7,2	7,1	0,4
6	12,1	14,4	0,9	8,7	8,6	0,5
8	11,1	10,9	1,3	7,4	8,0	0,5
12	7,6	8,4	0,9	8,3	8,3	0,7
24	4,7	4,9	0,3	4,9	4,4	0,3

3.Tag

Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	5,8	6,7	0,4
2	6,6	6,4	0,4
4	8,7	8,3	0,7
6	8,6	9,5	1,0
8	9,4	9,8	0,7
12	7,5	7,3	0,5
24	5,7	6,0	0,3

Die graphische Darstellung der Werte ist in der Abbildung 21 ersichtlich.

Klinische Befunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Puls (')	72	64	60	64	64
		glm., rglm., mkr.			
Atmung (')	24	20	20	24	28
			costoabd.		
Herzt.		rein und gut abgesetzt			
P.K. (2')	2	3	2	2	2
			kr.		
Temp. (°C)	38,8	38,8	38,5	38,6	38,8

Blutbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Ery. (Mill.)	5,61	5,6	5,6	5,91	5,7
Leukoz.	5650	4950	4900	5300	5250
Hb.	60,0	56,9	56,3	60,6	60,0
Fi.	0,91	0,88	0,86	0,89	0,88
Baso.	1	-	1	1	-
Eos.	5	11	8	9	12
Stabk.	-	1	1	-	1
Segm.	25	59	28	35	34
gr. Lymph.	-	-	2	1	-
kl. Lymph.	69	30	60	55	48

Harnbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.a. Appl.
Farbe	hell-gelb, trübe	gelb, trübe	gelb, leicht trübe	gelb, leicht trübe	gelb, leicht trübe
Reaktion	alka-lisch	alka-lisch	neutral	sauer	sauer
Spez.G.	1026	1030	1029	1031	1031
Eiweiß	+	+	+	+	+
Zucker	ø	ø	ø	ø	ø
Urobil.	normal	normal	normal	normal	normal
Bilir.	ø	ø	ø	ø	ø
Sed.	Bakt.++, vereinz. Leukoz., Tripel-phosphate, Pl-ep.	Bakt.++, Leukoz.++, Ery.±, Tripel-phosphate, Pl-ep.	Bakt.+, Leukoz.±, Ery.+, Pl-ep.	Bakt.±, Leukoz.±, Ery.+, Pl-ep.	Bakt.±, Ery.+, Pl-ep.

17. Hauptversuch

Alter des Tieres: 9 Jahre
Gewicht des Tieres: 584 kg
Milchleistung: 15,0 Liter
Dosierung: 1 x 75 mg/kg Kpgw = 219,0 ml 18605-Ba i.v. und 2 x je 50 mg/kg Kpgw = je 29,2 g 18605-Ba oral in 24-stündigen Abständen

Sulfonamidspiegel in mg%

	1.Tag			2.Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	22,8	19,1	1,7	4,5	4,4	0,2
2	20,0	16,9	3,0	4,5	4,9	0,5
4	16,6	15,4	1,9	6,6	6,2	0,5
6	13,4	11,0	2,0	7,9	8,4	0,7
8	11,0	9,9	0,9	7,4	8,0	0,7
12	6,2	7,3	1,2	7,8	7,6	0,7
24	5,1	5,3	0,2	5,8	5,4	0,7

3.Tag

Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	5,7	5,7	0,7
2	8,9	6,8	0,7
4	7,2	7,1	0,8
6	9,0	8,3	0,8
8	9,5	9,1	0,8
12	8,6	8,0	0,7
24	4,6	4,2	0,7

Die graphische Darstellung der Werte ist in der Abbildung 22 ersichtlich.

Klinische Befunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Puls (')	68	72	68	72	72
		glm., rglm., kr.			
Atmung (').	24	24	28	28	28
			costoabd.		
Herzt.		rein und gut abgesetzt			
P.K. (2')	3	3	3	3	3
			mkr.		
Temp. (^{o}C)	38,3	38,6	38,3	38,4	38,5

Blutbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Ery.(Mill.)	4,61	4,74	4,26	4,79	4,8
Leukoz.	8950	6550	8800	8450	8330
Hb.	52,5	44,3	54,4	58,1	54,2
Fi.	0,97	0,81	1,09	1,01	1,06
Baso.	-	1	-	-	1
Eos.	3	5	9	4	8
Stabk.	-	-	2	2	-
Segm.	41	39	33	41	42
gr. Lymph.	-	1	5	1	-
kl. Lymph.	56	53	53	51	52
Monoz.	-	1	-	1	-

Harnbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Farbe	hell-gelb, klar	gelb, trübe	gelb, trübe	gelb, klar	gelb, klar
Reaktion	sauer	sauer	sauer	sauer	sauer
Spez.G.	1028	1031	1024	1026	1028
Eiweiß	ø	±	±	ø	ø
Zucker	ø	ø	ø	ø	ø
Urobil.	normal	normal	normal	normal	normal
Bilir.	ø	ø	ø	ø	ø
Sed.	Ery.+, Leukoz., vereinz. Bakt.+, Pl-ep.	Ery.+, Leukoz.+, Pl-ep., Rn-zellen	Ery.+, Leukoz.+, Pl-ep.	Ery.+, Leukoz., vereinz. Pl-ep.±, Bakt. ±	Ery.+, Leukoz., vereinz. Pl-ep., Bakt.

Zusammenfassung der Ergebnisse von Gruppe VI

Die bei den klinischen Untersuchungen und Harnuntersuchungen erhobenen Befunde zeigten gegenüber den Ausgangswerten keine besonderen Abweichungen. Die Blutuntersuchungen ergaben am 1. Applikationstag bei dem im 15. Hauptversuch beschriebenen Rind ein Absinken des Ausgangswertes der segmentkernigen Granulozyten von 55 auf 26, während die Lymphozyten im gleichen Zeitraum von 34 auf 60 anstiegen. Bei dem zweiten Rind der Gruppe zeigten die segmentkernigen Granulozyten am 1. Applikationstag gegenüber am Tage vor der Applikation einen Anstieg von 25 auf 59, um an den nächsten Tagen wieder zwischen 25 - 34 zu schwanken. Im gleichen Zeitraum fielen die Lymphozyten von 69 auf 30 ab, stiegen dann jedoch in den nächsten 2 Tagen wieder auf 60 an. Der Ausgangswert von 5 eosinophilen Granulozyten erhöhte sich am 1. Applikationstag auf 11 und verblieb bis zum Versuchsende auf dieser Höhe.
Die Höchstwerte nach der intravenösen Initialdosis traten nach einer Stunde auf, die der oralen Nachdosierung dagegen erst nach 6-8 Stunden, wobei nach letzteren auch immer geringere Spiegelhöhen erreicht wurden. Die 24-Stundenwerte der Nachdosierungen lagen jedoch teilweise sogar über denen der Initialdosen. Nach den intravenösen Initialdosierungen bewegten sich die Vollblut- und Plasmawerte 12 Stunden post applicationem in gleicher Höhe. 24 Stunden nach der Applikation waren die Plasmawerte immer höher als die Vollblutwerte. Bei den oralen Nachdosierungen zeigten sich nach 6-8 Stunden höhere Plasma- als Vollblutwerte, wobei keine Änderung bis zu 24 Stunden nach der Applikation eintrat.

Die Mittelwerte der Sulfonamidspiegel im Vollblut und Plasma nach 1 und 24 Stunden sowie der zum Vollblut und Blutplasma prozentuale Sulfonamidgehalt in der Milch sind in Tabelle 6 ersichtlich.

Tabelle 6

VOLLBLUT- u. PLASMAWERTE

1 bzw. 4-8 Std. n. d. Appl.

1.Appl.-tag		1.u.2.Appl.-tag		1.,2.u.3.Appl.-tag		
Vollblut	Plasma	Vollblut	Plasma	Vollblut	Plasma	
23,4	20,1	8,4	8,5	9,8	9,6	mg%

24 Std. n. d. Appl.

5,0	5,0	5,1	5,0	5,2	5,2	mg%

MILCHSPIEGELWERTE

- In Prozent zu den Vollblut- bzw. Plasmawerten, wobei diese gleich 100 % gesetzt wurden -

1 Std. n. d. Appl.

8,8	10,3	6,8	7,0	8,4	7,9	%

8 Std. n. d. Appl.

9,9	10,4	9,8	9,0	6,9	7,1

Gruppe VII

18. Hauptversuch

Alter des Tieres: 12 Jahre
Gewicht des Tieres: 535 kg
Milchleistung: 20,0 Liter
Dosierung: 1 x 100 mg/kg Kpgw = 268,0 ml 18605-Ba s.c. und 2 x je 50 mg/kg Kpgw = je 26,8 g 18605-Ba oral in 24-stündigen Abständen

Sulfonamidspiegel in mg%

	1.Tag			2.Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	8,5	8,0	0,8	6,9	5,2	0,4
2	9,7	8,0	0,8	8,0	7,3	0,5
4	12,3	12,1	1,2	8,7	7,7	0,5
6	12,3	12,0	1,8	9,0	7,8	0,4
8	11,4	10,9	0,8	10,3	8,2	0,2
12	10,3	9,9	0,6	7,8	7,2	0,05
24	5,8	5,2	0,4	3,6	3,2	0,05

3.Tag

Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	4,5	3,4	0,1
2	4,5	4,1	0,2
4	4,9	5,1	0,6
6	7,9	6,9	0,05
8	8,7	7,5	0
12	5,9	5,6	0
24	3,9	2,5	0

Die graphische Darstellung der Werte ist in der Abbildung 23 ersichtlich.

Klinische Befunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Puls (')	96	88	88	88	88
		glm., rglm., mkr.			
Atmung (')	48	40	36	36	36
			costoabd.		
Herzt.		rein und gut abgesetzt			
P.K. (2')	2	4	4	4	4
			kr.		
Temp. (°C)	39,0	38,9	38,8	38,8	38,8

Blutbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Ery.(Mill.)	4,71	4,47	4,89	4,54	5,01
Leukoz.	10000	6200	6150	10600	6500
Hb.	59,37	56,3	56,9	59,37	56,9
Fi.	1,09	1,09	1,03	1,11	0,97
Eos.	3	10	7	8	4
Stabk.	18	6	4	2	2
Segm.	51	40	47	50	40
gr. Lymph.	-	5	2	2	2
kl. Lymph.	26	37	37	38	48
Monoz.	2	2	3	-	4

Harnbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Farbe	hell-gelb, klar	hell-gelb, klar	hell-gelb, klar	hell-gelb, klar	gelb, klar
Reaktion	alka-lisch	alka-lisch	alka-lisch	alka-lisch	alka-lisch
Spez.G.	1022	1022	1022	1023	1025
Eiweiß	+	+	+	+	+
Zucker	++	++	++	++	+
Urobil.	normal	normal	normal	normal	normal
Bilir.	ø	ø	ø	ø	ø
Sed.	Leukoz. vermehrt, Pl-ep., Rn-ep., Oxalate	vereinz. Leukoz., Phosphate, Pl.-ep.	vereinz. Leukoz., Phosphate, Pl-ep.	vereinz. Leukoz., Phosphate, Pl-ep.	Leukoz., vereinz. Pl-ep., Phosphate

19. Hauptversuch

Alter des Tieres: 8 Jahre
Gewicht des Tieres: 562 kg
Milchleistung: 23,0 Liter
Dosierung: 1 x 75 mg/kg Kpgw = 211,0 ml 18605-Ba s.c. und 2 x je 50 mg/kg Kpgw = je 28,1 g 18605-Ba oral in 24-stündigen Abständen

Sulfonamidspiegel in mg%

	1.Tag			2.Tag		
Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	6,9	6,2	0,7	6,9	7,6	-
2	11,4	10,3	0,7	7,6	7,8	-
4	14,4	14,0	2,7	8,6	8,5	-
6	14,8	11,9	1,3	9,0	8,8	0,1
8	12,8	11,5	0,4	9,8	8,6	0,05
12	11,3	10,4	0,3	7,4	8,5	0
24	5,9	6,7	0,3	4,4	3,8	0

3.Tag

Std.	Vollblut	Blutplasma	Milch
1	4,9	4,5	0,6
2	5,7	5,2	0,8
4	6,2	6,7	0,9
6	8,1	7,6	0,5
8	8,1	6,9	0,1
12	7,0	6,7	0
24	3,4	3,5	0

Die graphische Darstellung der Werte ist in der Abbildung 24 ersichtlich.

Klinische Befunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Puls (')	84	96	80	80	80
		glm., rglm., kr.			
Atmung (')	32	42	32	32	32
			costoabd.		
Herzt.		rein und gut abgesetzt			
P.K. (2')	3	3	3	3	3
			mkr.		
Temp. (°C)	39,1	38,9	38,9	38,9	38,9

Blutbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Ery. (Mill.)	7,16	6,98	5,98	6,46	5,4
Leukoz.	9850	9000	9850	10000	13850
Hb.	66,75	67,5	68,75	69,3	58,75
Fi.	0,77	0,83	1,0	0,91	1,0
Baso.	1	1	1	1	-
Eos.	10	7	9	6	1
Stabk.	6	11	8	4	10
Segm.	21	29	28	49	47
gr. Lymph.	6	4	3	2	-
kl. Lymph.	48	43	48	34	42
Monoz.	8	2	3	4	-

Harnbefunde

	1 Tag v.d. Appl.	1. Appl.-tag	2. Appl.-tag	3. Appl.-tag	1 Tag n.d. Appl.
Farbe	gelb, getrübt	gelb, klar	hell-gelb, getrübt	hell-gelb, klar	hell-gelb, klar
Reaktion	sauer	schwach alkalisch	schwach sauer	alkalisch	sauer
Spez.G.	1036	1033	1023	1027	1021
Eiweiß	++	+	+	+	±
Zucker	++	++	++	++	±
Urobil.	normal	normal	normal	normal	normal
Bilir.	ø	ø	ø	ø	ø
Sed.	vereinz. Ery., massenh. Leukoz., Bakt., Oxalate, Pl-ep.	vereinz. Ery., massenh. Leukoz., Bakt., Oxalate, Pl-ep.	vereinz. Ery., Leukoz. vermehrt, Bakt., Pl-ep., Oxalate, Urate	vereinz. Ery., Leukoz. vermehrt, Bakt., Pl-ep., Oxalate, Urate	vereinz. Leukoz., Bakt., Oxalate

Zusammenfassung der Ergebnisse von Gruppe VII

Die bei den klinischen Untersuchungen und Harnuntersuchungen festgestellten Befunde zeigten gegenüber den Ausgangswerten keine auf die Sulfonamidapplikationen zurückzuführenden Veränderungen. Bei dem Rind des 18. Hauptversuches bewegten sich die Erythrozytenzahlen in der kontrollierten Zeit im unteren physiologischen Bereich, während die Leukozyten-Gesamtzahlen extrem zwischen oberer und unterer physiologischer Grenze schwankten. Die stabkernigen Granulozyten zeigten einen Abfall von 18 (1 Tag vor der Applikation) auf 1 (1 Tag nach der Applikation). Bei dem im 19. Hauptversuch stehenden Rind konnte am Ende der Untersuchungszeit eine Steigerung der bereits vor Versuchsbeginn erhöhten Leukozyten-Gesamtzahl (9850) auf 13850 beobachtet werden.
Nach den subkutanen Applikationen erreichten die Plasmawerte bereits nach 2 beziehungsweise 4 Stunden fast die Höhe der Vollblutwerte. Ähnliche Beobachtungen konnten nach den oralen Dosierungen gemacht werden. Die Maximalkonzentrationen waren bei den subkutanen Initialdosierungen 4-6 Stunden nach der Verabreichung und bei den oralen Nachdosierungen 6-8 Stunden nach Verabreichung festzustellen.
Die Sulfonamidmilchspiegel erreichten nach den subkutanen Initialdosierungen nach 4 beziehungsweise 6 Stunden ihre höchsten Werte, bei den oralen Nachdosierungen dagegen bereits nach 2-4 Stunden. Die in geringerer Höhe vorgenommenen Nachdosierungen bewirkten immer, daß die 24-Stundenwerte niedriger waren als nach den höher gewählten Initialdosen.

Zusammenfassung der Hauptversuche

Die nach den jeweiligen Applikationen durchgeführten klinischen Untersuchungen ließen gegenüber den Ausgangswerten keine außerhalb den physiologischen Schwankungsbreiten liegenden Befunde erkennen.

Auch bei den Harnuntersuchungen konnten keine auf die Wirkung des Sulfonamids zurückzuführenden Beobachtungen gemacht werden. Festgestellte unphysiologische Befunde wie saure Reaktion, positive Reaktionen auf Eiweiß und Zucker sowie das Auftreten von Erythrozyten, Leukozyten, Bakterien und Plattenepithelien im Sediment waren fast immer bereits vor den 18605-Ba-Gaben ersichtlich.

Veränderungen der Blutbefunde traten bei den Leukozyten, den eosinophilen, stabkernigen und segmentkernigen Granulozyten sowie den kleinen Lymphozyten auf. So war bei 6 Rindern eine deutliche Erhöhung der Leukozyten-Gesamtzahl ersichtlich. Während die eosinophilen Granulozyten bei 6 Tieren nach den Sulfonamidgaben abfielen, war bei 2 Rindern ein Anstieg der Werte feststellbar. Auch bei den stabkernigen und segmentkernigen Granulozyten wurden sowohl Erhöhungen (1 bzw. 6 Tiere) als auch Erniedrigungen (2 bzw. 1 Tier) der Werte beobachtet. Die zahlenmäßigen Veränderungen der kleinen Lymphozyten waren ebenfalls nicht einheitlich. Bei 4 Rindern zeigten sich Werterhöhungen und bei 2 Rindern Werterniedrigungen.

Der Anstieg beziehungsweise Abfall der einzelnen Blutzellenwerte traten am häufigsten, jedoch nicht immer, am 1. oder 2. Applikationstag auf.

Die Sulfonamidspiegelbestimmungen im Vollblut und Plasma zeigten, daß mit sämtlichen angewendeten Dosierungshöhen nach 24 Stunden noch Konzentrationen von über 3 mg%, maximal sogar

von über 14,0 mg% erreicht werden können. Es lagen jedoch nicht nur aufgrund der jeweils gewählten Dosierungshöhe sondern auch aufgrund individueller Unterschiede beträchtliche Schwankungen vor.

Nach der intravenösen Verabreichung des Sulfonamids wurden bei den vorgenommenen Bestimmungszeiten immer 1 Stunde post applicationem die höchsten Konzentrationen im Vollblut und Plasma gemessen. Nach oralen Gaben waren die Maximalkonzentrationen 6-8 Stunden und nach subkutanen Verabreichungen 4-6 Stunden nach der Applikation ersichtlich.

Bei sämtlichen Versuchen stellte sich heraus, daß 1 Stunde nach der intravenösen 18605-Ba-Infusion die Plasmawerte niedriger als die Vollblutwerte waren. Erst 4-6 Stunden später begannen sich die Werte auf eine annähernd gleiche Höhe einzupendeln, wobei 24 Stunden nach der Applikation die Plasmawerte wechselnd höher oder niedriger als die Vollblutwerte waren beziehungsweise auf gleicher Höhe mit diesen lagen.

Dieses wechselhafte Verhalten der Sulfonamidkonzentrationen im Vollblut und Blutplasma war ebenfalls 1, 6, 8 und 24 Stunden nach den oralen 18605-Ba-Gaben ersichtlich.

Bei beiden Kühen denen das Sulfonamid subkutan appliziert wurde, konnten 1, 4 und 6 Stunden nach der Applikation höhere Vollblut- als Plasmawerte beobachtet werden.

In der 1. Gruppe (3 x je 100 mg/kg Kpgw i.v.) kam es nach der ersten Nachdosierung gegenüber der Initialdosis zur Erhöhung der 24-Stundenwerte, die zu diesem Zeitpunkt gemessenen Werte nach der zweiten Nachdosierung waren jedoch wieder niedriger. Die Vollblut- und Plasmawerte bei den Kühen der 2. Gruppe (1 x 100 u. 2 x je 75 mg/kg Kpgw i.v.) zeigten umgekehrt bei der ersten Nachdosierung einen Abfall und bei der zweiten Nachdosierung einen Anstieg der 1- und 24-Stundenwerte. Dabei wurden mit den Nachdosierungen 24-Stundenwerte zwischen 4,3 beziehungsweise 4,1 - 9,3 beziehungsweise 9,8 mg% erreicht. Bei den 5 Rindern

der 3. Gruppe (1 x 100 u. 2 x je 50 mg/kg Kpgw i.v.) lagen die mit den Nachdosierungen nach 1 und 24 Stunden erzielten Sulfonamidspiegel deutlich unter den mit der Initialdosis erreichten Konzentrationen. Gleiche Beobachtungen wurden mit den bei der Gruppe IV (1 x 75 u. 2 x je 50 mg/kg Kpgw i.v.) vorgenommenen Nachdosierungen gemacht. Die in den Gruppen V und VI oral vorgenommenen Nachdosierungen in Höhe von je 50 mg/kg Kpgw ließen fast immer höhere 24-Stundenwerte erkennen als die intravenös durchgeführten Initialdosierungen in Höhe von 100 mg/kg beziehungsweise 75 mg/kg Kpgw. Nach subkutanen 18605-Ba-Applikationen in Höhe von 75 und 100 mg/kg Kpgw (Gruppe VII) waren bei beiden Rindern 24-Stundenwerte über 5 mg% ersichtlich.

Bei der Bestimmung der M i l c h s p i e g e l zeigte sich, daß nach intravenösen 18605-Ba-Applikationen die Höchstwerte in der Mehrzahl der Fälle 1 Stunde nach der Sulfonamidverabreichung auftraten. Lediglich an 7 von 37 Applikationstagen waren Höchstwerte erst nach 6 oder 17 Stunden ersichtlich. Nach oralen beziehungsweise subkutanen Verabreichungen des Präparates waren die Maximalkonzentrationen 6 oder 12 beziehungsweise 6 Stunden nach der Applikation feststellbar. Der zu den Vollblut- und Plasmawerten prozentuale Gehalt an Sulfonamid in der Milch schwankte zwischen 3,4 - 17,1 %.

Die Berechnung der E l i m i n a t i o n s h a l b w e r t z e i t ergab im Durchschnitt bei 13 Kühen, die intravenös je 100 mg/kg Kpgw Sulfamethylphenazol erhalten hatten, für Vollblut 13 Stunden, 36 Minuten und für Blutplasma 13 Stunden, 12 Minuten. Bei 8 Kühen, denen je 75 mg/kg Kpgw Sulfamethylphenazol intravenös verabreicht wurde, betrug die durchschnittliche Halbwertzeit im Vollblut 11 Stunden, 36 Minuten und im Blutplasma 10 Stunden, 24 Minuten. Bei beiden Gruppen lagen erhebliche sowohl unter (ca. 5 Stunden) als auch über (ca. 9 Stunden) den Mittelwerten liegende, individuelle Schwankungen der Werte vor.

D. DISKUSSION

Sowohl die lokalen Verträglichkeitsuntersuchungen als auch die klinischen Befunde ließen keine unerwünschten Nebenerscheinungen des Sulfamethylphenazol erkennen. Das Präparat erwies sich also hinsichtlich der lokalen Verträglichkeit als geeignet für die Anwendung beim Rind.

Auch aufgrund der Blut- und Harnuntersuchungsbefunde kann die systemische Verträglichkeit des 18605-Ba als gut bezeichnet werden. Befunde, die ein Absetzen der Sulfonamidmedikation erforderten, traten bei keinem Tier auf. Die bei den Harnuntersuchungen teilweise beobachteten unphysiologischen Befunde können nicht auf die Sulfamethylphenazol-Applikationen zurückgeführt werden, da sie bereits vor der jeweiligen Applikation festgestellt wurden. Das zeitweilige massenhafte Auftreten von Erythrozyten im Sediment muß auf die Harnentnahmetechnik zurückgeführt werden.

Bei den Veränderungen der Blutwerte konnten keine Beziehungen zur jeweils vorgenommenen Applikationsform oder Dosierungshöhe des 18605-Ba beobachtet werden. Diese Beobachtung und auch das zeitmäßig unterschiedliche Auftreten der Wertverschiebungen sowie das Auftreten von Erhöhungen aber auch Erniedrigungen der Blutzellenwerte lassen ebenfalls keinen Einfluß des Sulfonamids auf diese Ergebnisse vermuten. Lediglich der bei 6 Rindern festgestellte, deutliche Anstieg der Leukozyten-Gesamtzahl könnte durch die Sulfonamidapplikation hervorgerufen sein. Der von LÜDECKE (1963) bei Pferden nach intravenösen 18605-Ba-Gaben beobachtete, vorübergehende Abfall der Hämoglobinwerte war bei keinem Rind ersichtlich.

Allgemein kann also die bei Schafen (KÖRNER, 1962), Schweinen (de FRENNE, 1962; ARBEITER, 1963) und Pferden (LÜDECKE, 1963) beobachtete gute Verträglichkeit des Sulfamethylphenazols auch für das Rind bestätigt werden.

Die ermittelten Vollblut- und Plasmaspiegelwerte geben keine Auskunft über den therapeutischen Wert des untersuchten Sulfonamids. Die Angaben über Höhe und Dauer der Sulfonamidkonzentration im Blut sind wertvolle Hilfsmittel für die Beurteilung von Resorption und Ausscheidung. Sie stellen aber kein endgültiges Maß der Konzentration im Organismus dar, da nicht ohne weiteres eine gleichmäßige Verteilung auf die Organe vorausgesetzt werden kann (HINZ, 1960).

Das Blutplasma ist als Mittler und als Transportorgan zwischen Vollblut und Gewebe anzusehen. Somit sind die erzielten Plasmaspiegelwerte für die vermutlich in den einzelnen Geweben zu erwartenden Sulfonamidspiegel von größerem Interesse als die Vollblutwerte. In diesem Sinne sind die zu besprechenden Ergebnisse der Sulfonamidspiegelbestimmungen in der vorliegenden Arbeit zu verstehen. Wie von KÖRNER (1962) und de FRENNE (1962) bei Schafen und Schweinen im Vollblut beobachtet, traten auch beim Rind sowohl im Vollblut als auch im Blutplasma erhebliche individuelle Schwankungen der Sulfamethylphenazol-Konzentrationen auf. Allgemein ergab das Sulfamethylphenazol beim Rind sehr hohe Vollblutspiegel, die in den ersten Stunden nach der intravenösen Applikation verhältnismäßig schnell, im weiteren Verlauf jedoch wesentlich langsamer abfielen. Die bei den Rindern festgestellten, relativ hohen Vollblutspiegel sowie der Blutspiegelkurvenverlauf in den ersten Stunden nach der intravenösen Applikation stimmten mit denen von NEIPP und Mitarbeitern (1958) bei Kaninchen und von LÜDECKE (1963) bei Pferden gemachten Beobachtungen überein. NEIPP und Mitarbeiter (1958) führten die verhältnismäßig hohen Werte im Vollblut auf eine starke Penetration des Sulfonamids in die Erythrozyten zurück.

Die Plasmaspiegelwerte erreichten in den ersten Stunden nach der Applikation nie die Höhe der Vollblutkonzentrationen. Erst in dem Zeitraum von 6 bis 24 Stunden nach

der Applikation bestand eine stärkere Tendenz zum Konzentrationsausgleich beziehungsweise in einigen Fällen zum Abfall des Vollblutspiegels unter das Plasmaspiegelniveau. Bei den Kühen die das Sulfonamid subkutan bekamen, erreichten die Vollblut- und Plasmaspiegel 4 beziehungsweise 6 Stunden nach der Applikation ihre höchsten Werte. Der Abfall verlief langsam, kontinuierlich bis zur nächsten Dosierung. Es erfolgte auch hierbei eine Annäherung beider Sulfonamidspiegelkurven bis zum Konzentrationsausgleich. Der Kurvenverlauf der Sulfonamidkonzentrationen nach oralen Nachdosierungen glich der nach subkutanen Applikationen, nur mit dem Unterschied, daß die Maxima erst nach 4 beziehungsweise 8 Stunden erreicht wurden.
Bei einem Vergleich der einzelnen Dosierungsgruppen untereinander zeigten Tiere bei gleichgroßer oral applizierter Sulfonamidmenge wesentlich höhere Plasmaspiegelwerte als Tiere, die innerhalb von 72 Stunden 3 x intravenös 18605-Ba erhalten hatten. Mit intravenös verabreichten Initialdosen von 100 mg/kg Körpergewicht und zweitägigen oralen Nachdosierungen in Höhe von 50 mg/kg Körpergewicht ließ sich ein Plasmaspiegel aufrechterhalten, der über 72 Stunden im Durchschnitt einen Wert von 6,9 mg% erreichte. Bei gleichen Dosierungshöhen, jedoch ausschließlich intravenösen Applikationen lag der durchschnittliche Wert bei 5,2 mg%. Daß es sich hierbei nicht um einen Zufallsbefund handelte, bewiesen die Ergebnisse bei den Tieren der Gruppe VI, die nach einer intravenösen Initialdosis in Höhe von 75 mg/kg Kpgw und zweitägigen oralen Nachdosierungen in Höhe von je 50 mg/kg Kpgw einen durchschnittlichen Plasmawert von 5,2 mg% über 72 Stunden lang hielten. Die Tiere der Gruppe IV erreichten dagegen bei gleichen Dosierungshöhen, jedoch ausschließlich intravenösen Applikationen wiederum nur ein geringeres Plasmaspiegelniveau (4,4 mg%). Die in der Gruppe VII

erhaltenen Sulfonamidspiegelwerte besitzen keinen besonderen Aussagewert, da die beiden Tiere verschiedene 18605-Ba-Dosen erhielten. Ersichtlich wurde jedoch, daß die subkutane Initialapplikation, obwohl sie einfacher und schneller durchzuführen wäre, gegenüber einer intravenösen Applikation den Nachteil besitzt, daß man auf schnell zu erreichende hohe Blutspiegelwerte verzichten muß. Bei schweren fieberhaften Erkrankungen ist jedoch das schnelle Erreichen eines hohen Blutspiegels notwendig.

Somit ist die kombinierte intravenöse und orale Applikation die beste Lösung bei Verwendung von Sulfamethylphenazol. Durch die intravenöse Initialdosierung werden schnell hohe Blut- und Plasmaspiegel erreicht und durch orale Nachdosierung ergeben sich Vollblut- und Plasmawerte, die nach 24 Stunden noch höher liegen, als nach gleich hohen intravenösen Nachdosierungen.

Die aus den Werten der Anfangsmischgemelkproben dargestellten Milchspiegelkurven glichen in ihrem Verlauf mit nur wenigen Ausnahmen den Vollblut- und Plasmaspiegelkurven, nur lagen die Konzentrationen wesentlich niedriger (Gruppe V, VI, VII und Vorversuch 9). Bei den Tieren dieser Gruppen, die das Sulfonamid intravenös erhalten hatten, kam es in 4 Fällen erst nach 2 Stunden zum Konzentrationsmaximum in der Milch, welches Werte zwischen 1,7 und 3,8 mg% und in einem Falle 6,6 mg% erreichte.
Die Maxima der Milchgehaltskurven nach oralen Nachdosierungen sind gegenüber den Vollblut- und Plasmakurven teilweise zeitlich verschoben. Entsprechend den niedrigeren Konzentrationen der Vollblutspiegel, als Folge der geringeren Dosis und der nach oralen Gaben verlangsamten Resorption, waren die Milchgehaltskurven gegenüber intravenösen Applikationen niedriger. Die Milchkonzentrationskurven nach subkutanen Applikationen erreichten zu

gleicher Zeit mit den Vollblut- und Plasmawerten ihre Maxima.

Bei 12 Kühen der Hauptversuche (Gruppe I bis IV) wurden Sulfonamidbestimmungen aus dem Gesamtmischgemelk jedes Versuchstieres vorgenommen. Die Zeiten der Sulfonamidbestimmung wurden so gewählt, daß die Kühe innerhalb von 24 Stunden dreimal in gleichen Intervallen, das heißt also jeweils nach 8 Stunden gemolken wurden. Dadurch konnte erreicht werden, daß die sonst bei nur 2 Melkzeiten unterschiedlich hohe Milchmenge fast immer gleich groß war, das heißt die Milchproben für die Sulfonamidbestimmung konnten aus annähernd gleichgroßen Milchmengen entnommen werden. In zeitlicher Beziehung zur Sulfonamidapplikation resultierten somit Probenentnahmen nach einer, neun und siebzehn Stunden. In 10 Milchproben von 6 Kühen konnte 9 Stunden nach der Applikation kein Sulfonamid nachgewiesen werden. Auffallend war, daß bei diesen Kühen die 17-Stundenwerte, die sonst im Bereich von 0,1 bis 1,0 mg% lagen, teilweise den Sulfonamidgehalt der Einstundenwerte erreichten oder diesen sogar überstiegen. Der höchste 17-Stundenwert lag mit 4,9 mg% um 3,9 mg% höher als der Einstundenwert.

Bei den Vorversuchen 6, 7 und 8 wurde in gleicher Weise wie bei den eben beschriebenen 12 Kühen der Hauptversuche verfahren, nur mit dem Unterschied, daß es sich um eine einmalige Sulfonamidapplikation handelte und daß im 8. Vorversuch außerdem die Restmilchmenge nach einer Oxytocinapplikation bestimmt wurde. Im 8. Vorversuch konnten im Gesamtmischgemelk und in der Restmilch die gleichen Sulfonamidkonzentrationen gemessen werden, obwohl die Proben aus verschieden großen Milchmengen entnommen wurden. Als Folge der niedrigen Sulfonamidkonzentrationen im Vollblut und Blutplasma konnte in allen 3 Vorversuchen 17 Stunden nach der Applikation in der Milch kein Sulfonamid nachgewiesen werden. Zusammenfassend läßt sich aufgrund

der Versuche über den Sulfonamidgehalt der Milch folgendes feststellen:

1. Die Sulfonamidkonzentrationen des Anfangs- und Gesamtmischgemelks sowie der Residualmilch waren gleichgroß, womit also die Sulfonamidkonzentration unabhängig von der Milchmenge war.

2. Die Sulfonamidspiegel in der Milch waren direkt von den Vollblut- und Blutplasmaspiegeln und indirekt von der Dosierung abhängig.

3. Die Tatsache, daß 9 Stunden nach der Applikation bei 6 Kühen in 10 Milchproben kein freies Sulfonamid nachgewiesen werden konnte, war an Hand der durchgeführten Untersuchungen nicht zu klären. Auch die Beobachtung, daß bei diesen Rindern in der darauffolgenden Melkperiode, nämlich 17 Stunden nach der Applikation die Sulfonamidkonzentrationen in der Milch in den meisten Fällen sprunghaft anstiegen, bedürfte einer weiteren Klärung.

Die bei den Rindern nach der Applikation von Sulfamethylphenazol festgestellten großen individuellen Schwankungen der Eliminationshalbwertzeit wurden von BÜNGER (1962) auch beim Menschen gesehen. Er gibt nach Verabreichung des Durenats -BAYER- die Halbwertzeit beim "Schnellausscheider" mit 29 Stunden und beim "Langsamausscheider" mit 58 Stunden an.

Ein Vergleich der vorliegenden mit Sulfamethylphenazol erzielten Ergebnisse mit Vollblut- und Blutplasmaspiegeln nach Applikation anderer Sulfonamide ist nicht möglich, da die Sulfonamide aufgrund ihrer chemischen Struktur und Molekülgröße unterschiedlich schnell resorbiert und gebunden werden, beziehungsweise schneller zur Ausscheidung gelangen und dadurch stark voneinander abweichende Blutspiegelwerte ergeben.

In den bisher vorliegenden Arbeiten über Sulfamethylphenazol untersuchte KÖRNER (1962) Sulfonamidspiegel bei Schafen nach intramuskulärer Applikation. Davon kann jedoch nur eine Gruppe von 5 Versuchsschafen, denen er 100 mg/kg Kpgw Sulfamethylphenazol intramuskulär applizierte unter Vorbehalt, das heißt sofern man die verschiedene Applikationsart und Sulfonamidbestimmung berücksichtigt, mit dem Hauptversuch 18 (Dosierung 100 mg/kg Kpgw s.c.), verglichen werden.
Während bei den Schafen ein maximaler Sulfonamidblutspiegel von 22,3 mg% 1,5 Stunden nach der Applikation ersichtlich war, trat der höchste Blutspiegelwert (14,8 mg%) beim Rind nach 4 Stunden auf. Der wesentliche höhere Blutspiegel bei den Schafen kann nicht allein mit einer besseren Resorption nach intramuskulärer Applikation begründet werden. Wahrscheinlich sind die unterschiedlichen Blutspiegelwerte auch durch die verschiedenen Bluteiweißzusammensetzungen bei beiden Tierarten bedingt. Auch die 24-Stunden-Blutspiegelwerte lagen beim Schaf um 3,5 mg% höher als beim Rind.

SCHUBERT (1962) verglich in seiner Arbeit den Sulfamethylphenazolspiegel in der Milch von Mutterschweinen mit den Vollblutwerten, die de FRENNE (1962) nach gleicher Dosierungshöhe, Applikations- und Sulfonamidspiegelbestimmungsmethode bei Schweinen gemessen hatte. Dabei stellte er fest, daß in der Milch 1,5 - 6 Stunden nach der Applikation 16 % der Sulfonamidblutspiegelkonzentration gemessen werden konnten. 6 - 24 Stunden nach der Applikation waren in der Milch noch 14 % der Sulfonamidkonzentration des Blutes zu beobachten. Es muß jedoch dabei berücksichtigt werden, daß die Sulfonamidblut- und Milchspiegelbestimmungen an verschiedenen Versuchstieren vorgenommen wurden und die Sauen sich in verschiedenen Laktationsstadien befanden, ihr Milchsekret daher von sehr unterschiedlicher Zusammensetzung war. Darüber hinaus beschreibt SCHUBERT (1962), daß eine Ähnlichkeit der Sulfonamidmilchspiegelkurve zur Vollblutspiegelkurve zu

erkennen war, nur daß ein Unterschied in der Höhe des Spiegelniveaus bestand.
Dies kann mit den Werten der eigenen durchgeführten Untersuchungen bei Rindern bestätigt werden. Die Blutplasma-, Vollblut- und Milchspiegelkurven ließen ebenfalls eine Ähnlichkeit erkennen.

Der Kurvenverlauf des Sulfonamids im Vollblut bei Pferden nach Applikation von Sulfamethylphenazol (LÜDECKE, 1963) nahm nach intravenöser Applikation bei gleicher Dosierungshöhe denselben Verlauf wie bei Rindern, nur waren beim Rinde die Sulfonamidkonzentrationen 24 Stunden nach der Applikation geringer.

E. ZUSAMMENFASSUNG

In den durchgeführten Untersuchungen wurde das Sulfonamid Sulfamethylphenazol (18605-Ba) der Firma CIBA, Basel an insgesamt 27 laktierenden Rindern der schwarzbunten Niederungsrasse auf seine lokale und systemische Verträglichkeit sowie auf sein Verhalten im Vollblut, Plasma und der Milch geprüft. Die Applikationen erfolgten oral, intravenös und subkutan, wobei Dosierungen in Höhe von 50, 75 und 100 mg/kg Kpgw gewählt wurden.
Die Bestimmungen des Sulfonamids im Vollblut und Blutplasma erfolgten nach der von RIEDER (1959) modifizierten Methode nach BRATTON und MARSHALL (1939). Die Milchspiegelbestimmungen wurden mit Hilfe der Methode nach RIEDER (1960) durchgeführt.

In den Vor- und Hauptversuchen wurden folgende Ergebnisse ersichtlich:

1. Die subkutane und intramuskuläre Verträglichkeit des Sulfamethylphenazols ist gut.
2. Die systemische Verträglichkeit des Sulfamethylphenazols ist ebenfalls als gut zu bezeichnen. Die klinischen Untersuchungen sowie die Harnuntersuchungen ergaben keine auf die 18605-Ba-Applikationen zurückzuführenden Veränderungen der Ausgangswerte. Lediglich bei den Blutbefunden zeigten sich bei 8 Kühen Erhöhungen der Leukozytenzahlen, die sehr wahrscheinlich durch die Sulfonamidgaben bedingt waren.
3. Mit sämtlichen vorgenommenen Initial- und Nachdosierungen konnten jeweils bis zu 24 Stunden nach der Applikation sowohl Vollblut- als auch Plasmaspiegelwerte in Höhe von 3,1 - 14,6 mg% gehalten werden. Die sehr unterschiedlichen 24-Stundenwerte waren dabei weniger auf die Dosierungshöhe als auf große individuelle Schwankungen zurückzuführen.

4. Hinsichtlich der Sulfonamidkonzentrationen im Plasma hatten sich eine intravenöse Initialdosis in Höhe von 75 beziehungsweise 100 mg/kg Kpgw sowie zweimalige orale Nachdosierungen in Höhe von je 50 mg/kg Kpgw als besonders günstig erwiesen.

5. Die Sulfonamidkonzentrationen in der Milch lagen wesentlich niedriger als im Vollblut und Blutplasma. Der prozentuale Anteil zu den Vollblut- beziehungsweise Plasmawerten schwankte 1 Stunde nach den 18605-Ba-Gaben zwischen 3,4 und 17,1 %. Die Milchspiegelkonzentration war dabei von der Dosishöhe, nicht aber von der Milchprobenmenge abhängig.

6. Die Berechnung der Eliminationshalbwertzeit des Sulfamethylphenazols ergab im Durchschnitt bei einer intravenösen Dosis in Höhe von 100 mg/kg Kpgw für Vollblut 13 Stunden, 36 Minuten und für Plasma 13 Stunden, 12 Minuten. Bei einer Dosis in Höhe von 75 mg/kg Kpgw betrugen die Werte 11 Stunden, 36 Minuten beziehungsweise 10 Stunden, 24 Minuten.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALLOT, A.J. (1937) — The treatment of bovine mastitis with sulfanilamide. J.Amer.Vet.Med.Ass. 91, 588-596

2. ARBEITER, K. (1963) — Untersuchungen über Durchlässigkeit der Schweineplazenta für Sulfamethylphenazol und Sulfachlorpyridazin. Dtsch. tierärztl. Wschr. 13, 439-453

3. BRATTON, A.C. u. E.K. MARSHALL (1939) — A new coupling component for sulfanilamide determination. J.Biol.Chem. 128, 537-550

4. BÜNGER, P. u. G. KOCH (1961) — Klinische Untersuchungen mit 2 - Sulfanilamido - 5 - methoxy - pyrimidin. Arzneimittel-Forschg., Aulendorf 11, 726-736

5. BÜNGER, P. (1962) — Praktische Erfahrungen mit der Anwendung neuer Langzeitsulfonamide. Regensbg.Jb.ärztl.Fortb. 1, 34-48

6. DAVIS, D.B. (1942) — Binding of sulfonamides to plasma proteins. Science 95, 78

7. DAVIS, D.B. u. W.B. WOOD (1942) — Studies on antibacterial action of sulfonamide drugs III. Correlation of drug activity with binding to plasma proteins. Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 51, 283-285

8. DE FRENNE, D. (1962) Untersuchungen über den Sulfonamidgehalt im Blute des Schweines nach Verabreichung von Sulfamethylphenazol und Sulfachlorpyridazin. Vet.med.Diss. Hannover

9. DELFS, F.M. (1961) Die Eiweißbindung bakteriostatisch wirkender Sulfonamide. Mat.med.Nordmark 13, 406-408

10. DETTLI, L. (1961) Der Konzentrationsbegriff in der Chemotherapie mit Sulfonamiden. Arzneimittel-Forschg.,Aulendorf 11, 861-867

11. DIERNHOFER, K. (1955) Epithel- und andere Gewebsschranken in der Chemotherapie. Wien.tierärztl.Mschr. 42, 775-782

12. DOST, F.H. (1953) Der Blutspiegel. Thieme-Verlag, Leipzig

13. DRUEY, J. u. G. OESTERHELD (1942) Zur Bestimmung des Cibazols und anderer Sulfonamide. Helvet.chim. acta 25, 753-760

14. EGGER, P. (1946) Die Verteilung der Sulfonamide im Organismus. (Beitrag zur Frage der Organpassage von Pharmaka.) Benno Schwabe & Co. Verlag Basel

15. GARN, F.W. u. K.H. KIMBEL (1961) Verbleib und Ausscheidung von Depot-Sulfonamiden. Arzneimittel-Forschg.,Aulendorf 11, 701-707

16. GRAFE, S. (1961) Vergleichende"Entamid"-Bestimmungen im Blut und in der Milch von Rindern unter besonderer Berücksichtigung des Milchspiegels und Versuche zur Erhöhung des "Entamid"-Milchspiegels durch das Angiolytikum "Vasculat".
Vet.med.Diss. FU Berlin

17. HAUKE, H. (1965) Mitteilung über die Ausscheidungsdauer und -menge von Sulfonamiden mit der Milch bei intravenöser und intrazisternaler Applikation.
Mheft.Vet.Med. 20, 165-167

18. HINZ, W. (1960) Experimentelle Untersuchungen zur Gewebsaffinität des Sulfadimethyloxazols.
Arzneimittel-Forschg.Aulendorf 10, 626-628

19. KIMMIG, J. u. H. WESELMANN (1941) Die Bindungsverhältnisse zwischen Bluteiweißkörpern und Sulfonamiden.
Arch.Dermatol. 182, 436-451

20. KÖRNER, E. (1963) Untersuchungen über die Sulfonamidblutkonzentration beim Schaf nach intramuskulärer Applikation von Sulfamethylphenylpyrazol und Sulfachlorpyridazin.
Vet.med.Diss. Hannover

21. LANZENDÖRFER, W. (1953) Ergebnisse experimenteller Untersuchungen über die Ausscheidung von Sulfonamiden mit der Muttermilch.
Klin.Wschr. 31, 426-428

22. LÜDECKE, F. (1963) Untersuchungen über Blutspiegel und Verträglichkeit von Sulfamethylphenazol bei Pferden nach intravenöser Applikation. Vet.med.Diss. FU Berlin

23. MACLAY, M.H. u. C.G. SALVIN (1947) Sulphonamide investigations. The adsorbtion and excretion in dairy cows of sulphapyridin, sulphamethazine, sulphadiazine, sulphathiazol, sulphapyrazine. Vet.Rec.London 59, 313-317

24. NEIPP, L., W. PADOWETZ, W. SACKMANN u. J. TRIPOD (1958) Experimentelle Untersuchungen über neue Sulfonamidderivate unter besonderer Berücksichtigung der Beziehungen zwischen Blutkonzentrationen, Intensität und Dauer der Heilwirkung. Schweiz.med.Wschr. 88, 835-839 und 858-863

25. PADOWETZ, W., K. SCHMID u. J. DRUEY (1961) Die Bestimmung von Sulfonamiden im biologischen Material. Vergleichende Untersuchungen der kolorimetrischen und radiochemischen Methode an ^{35}S-Sulfaphenazol. Helvet.chim.acta 44, 89-94

26. PINTO, S. S. (1938) Excretion of sulfanilamide and acetylsulfanilamide in human milk. J.Amer.Med.Ass. 111, 1914-1916

27. RIEDER, J. (1959) Anleitung zur Bestimmung von Sulfonamiden im Blut und Urin. F.Hoffmann-La Roche, Basel

28. RIEDER, J. (1960) Eine neue Methode zur Klärung von Galle- und Milch-Proben zwecks photometrischer Bestimmung ihres Gehaltes an Sulfonamiden und evtl. anderen Pharmaka. Chemotherapia 1, 182-192

29. SCHOLTAN, W. (1961) Bindung der Langzeit-Sulfonamide an die Eiweißkörper des Serums. Arzneimittel-Forschg.Aulendorf 11, 707-720

30. SCHUBERT, H.J. (1962) Untersuchungen über den Sulfonamidgehalt in der Muttermilch von Mutterschweinen nach intramuskulärer Applikation von Sulfamethylphenazol und Sulfachlorpyridazin. Vet.med.Diss. Hannover

31. STEWART, H.L. u. J.P. PRATT (1938) Sulfanilamide excretion in human breast milk. J.Amer.Med.Ass. 111, 1456-1458

32. TOTH, B., H. KISS u. T. VALYI-NAGY (1961) Bindung der Sulfonamide an Eiweiß. Arzneimittel-Forschg.Aulendorf 11, 652-657

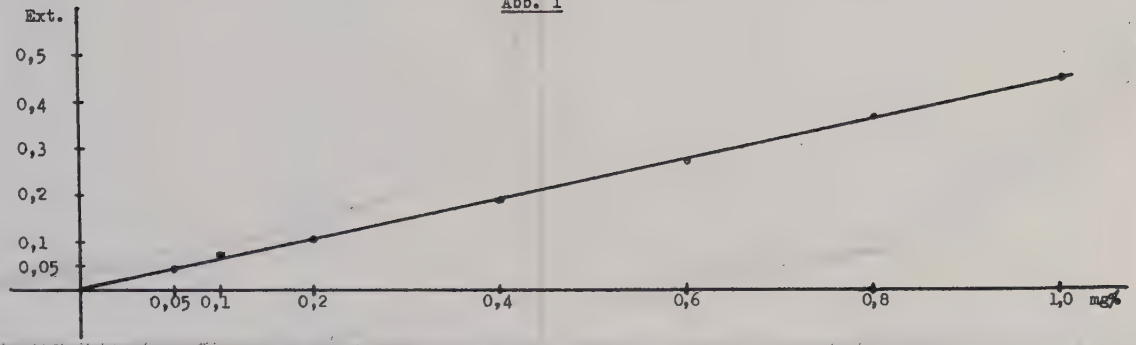
33. WELSH, M., C.R. SCHROEDER, D.F. VROMAN, L.REDDIN, R. BURKHART u. P. LANGER (1946) The fate of 7 sulfonamides in 7 animal species. Proc. U.S. Liv.Ass. Dec. 21, 74-90

34. WÖHLER, F. u. L. SPECKMANN (1960) Über Eiweißbindung, Blut-, Liquor- und Gewebsspiegel neuer Sulfonamide. Arzneimittel-Forschg.Aulendorf 10, 859-869

35. ZELLER, R. u. F. LÜDECKE (1964) Die Konzentration von Sulfamethylphenazol im Blut und in der Gelenkflüssigkeit nach intravenöser Applikation. Zbl.Vet.Med.Reihe A, 11, 253-259

G. Abbildungen

Abb. 1



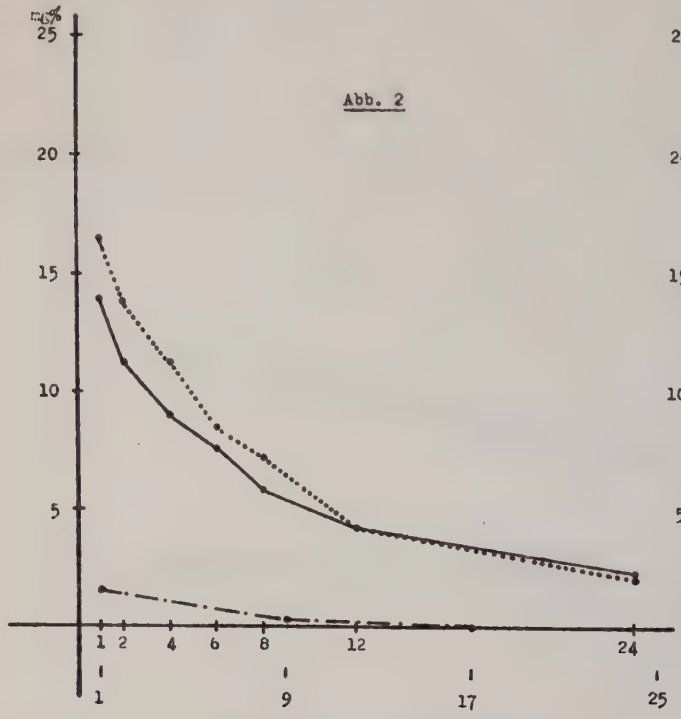

%
25
20
15
10
5
1 2 4 6 8 12 24
1 9 17 25

Abb. 2

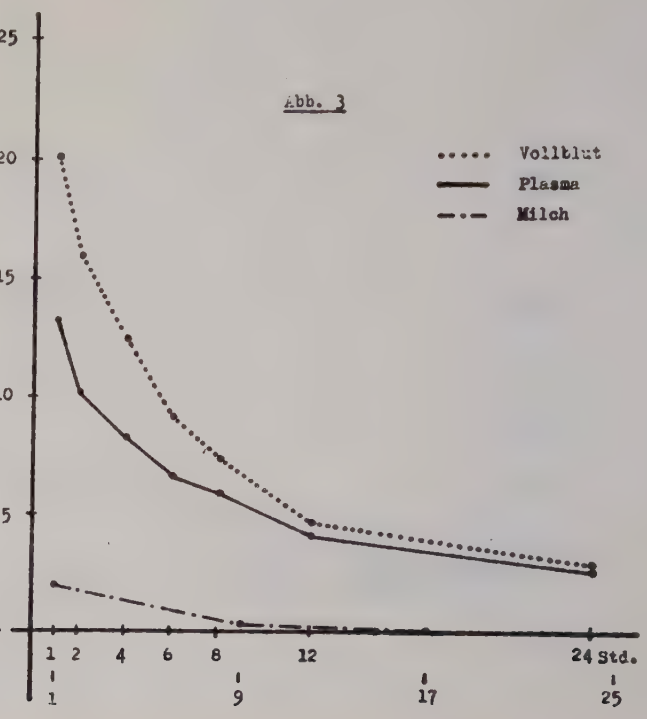
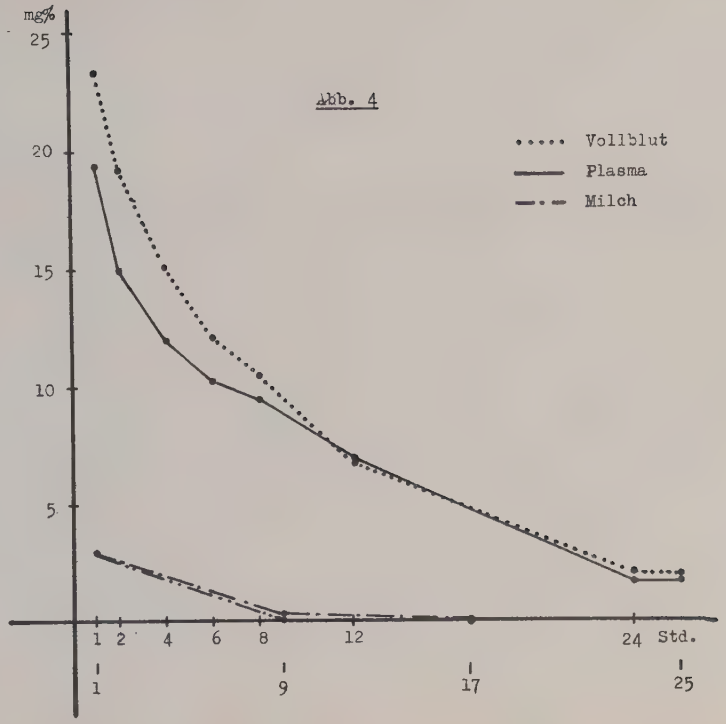
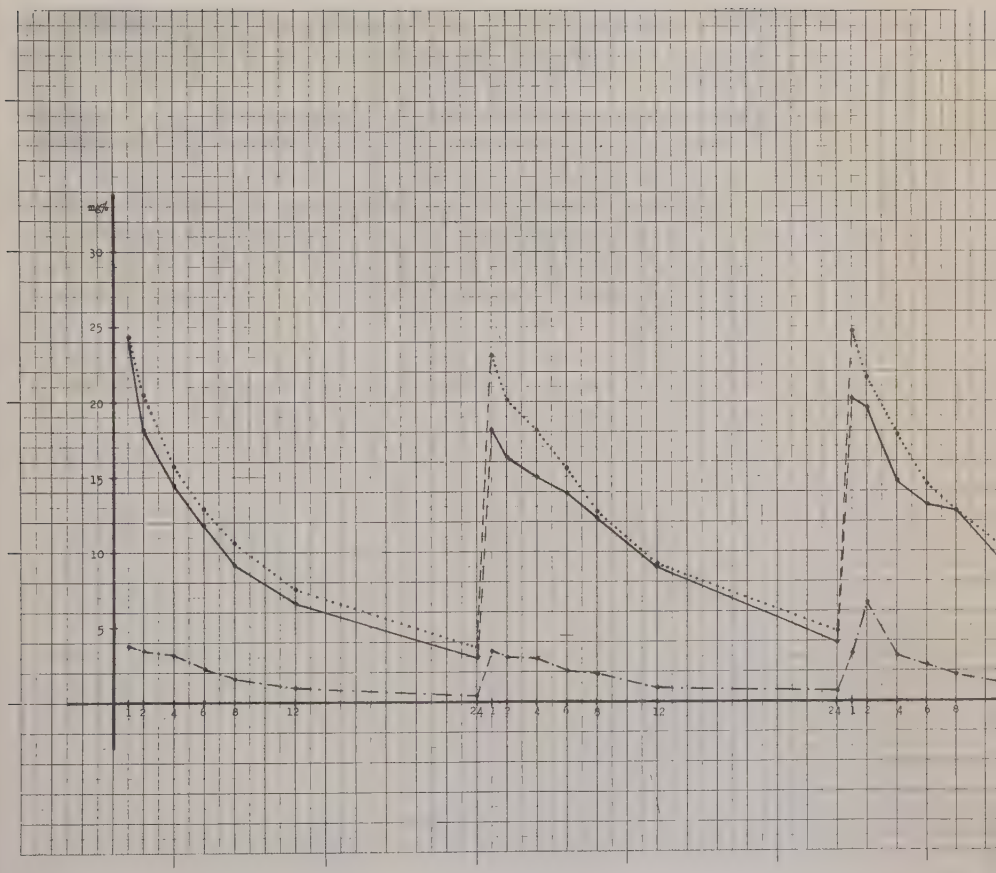

25
20
15
10
5
1 2 4 6 8 12 24 Std.
1 9 17 25
Vollblut
Plasma
Milch

Abb. 3


mg%
25
20
15
10
5
Abb. 4
Vollblut
Plasma
Milch
1 2 4 6 8 12 24 Std.
1 9 17 25


30
25
20
15
10
5
1
2
4
6
8
12
24
1
2
4
6
8
12
24
1
2
4
6
8

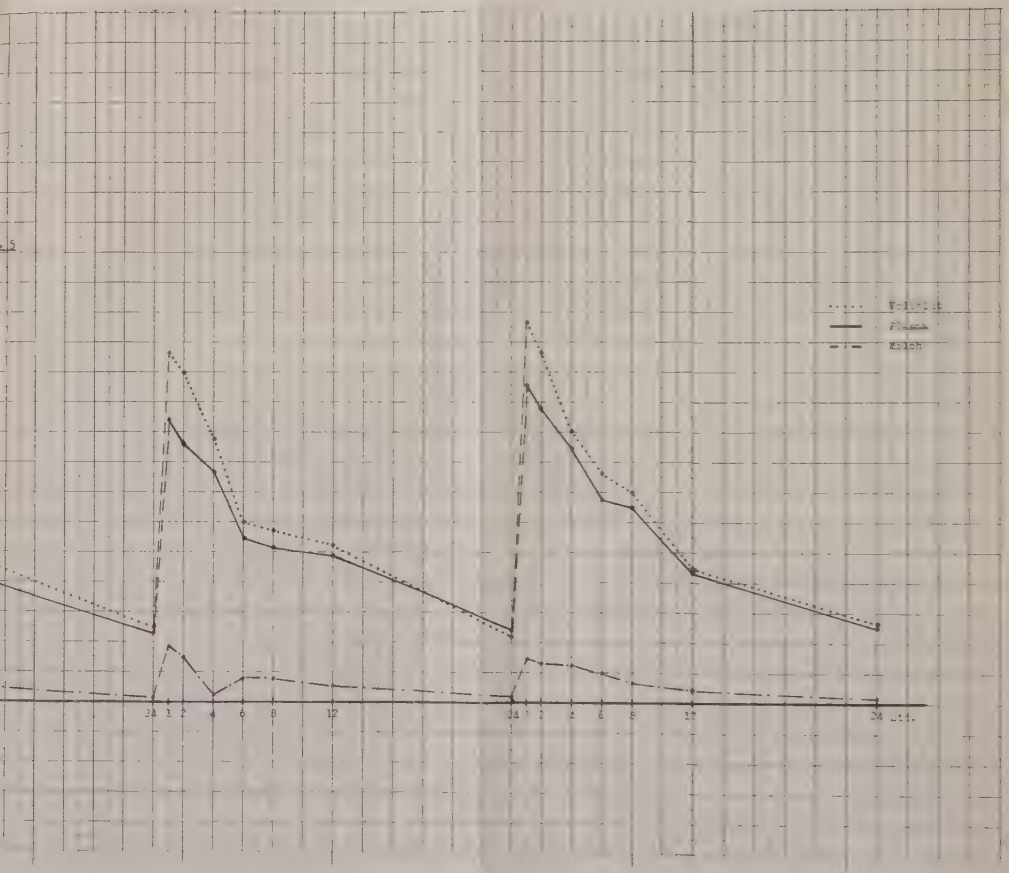
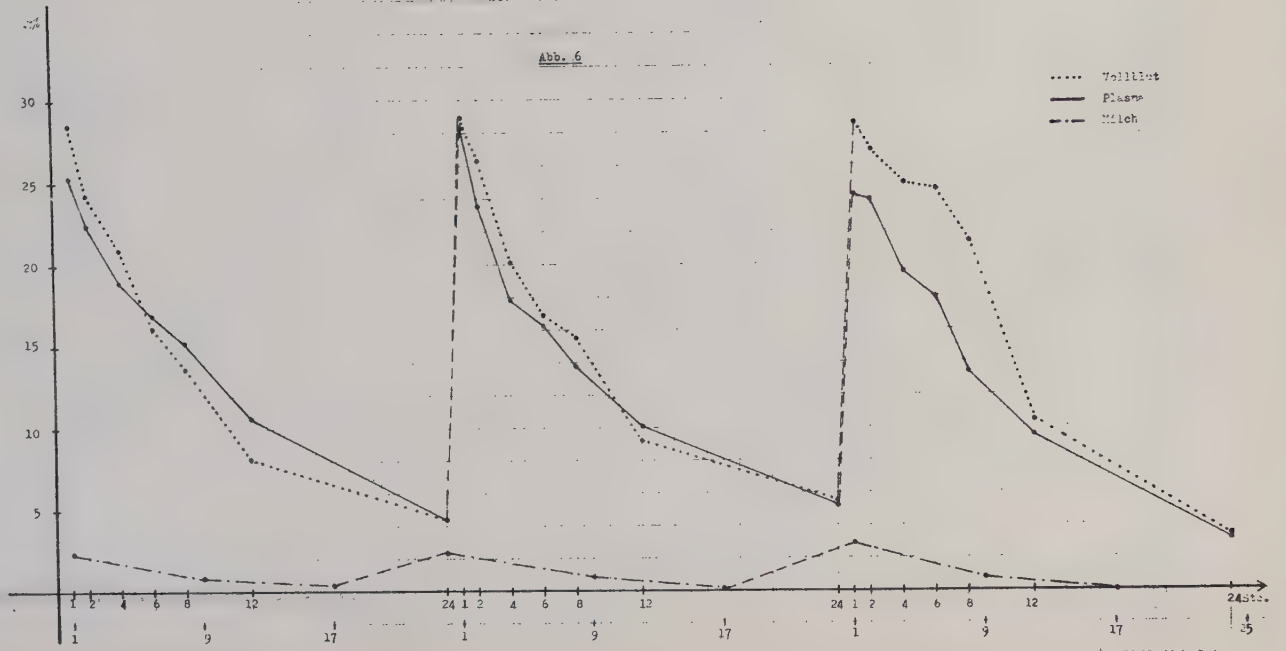


Abb. 6


%
30
25
20
15
10
5
Vollblut
Plasma
Milch
1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12 24 Std.
1 9 17 1 9 17 1 9 17 35

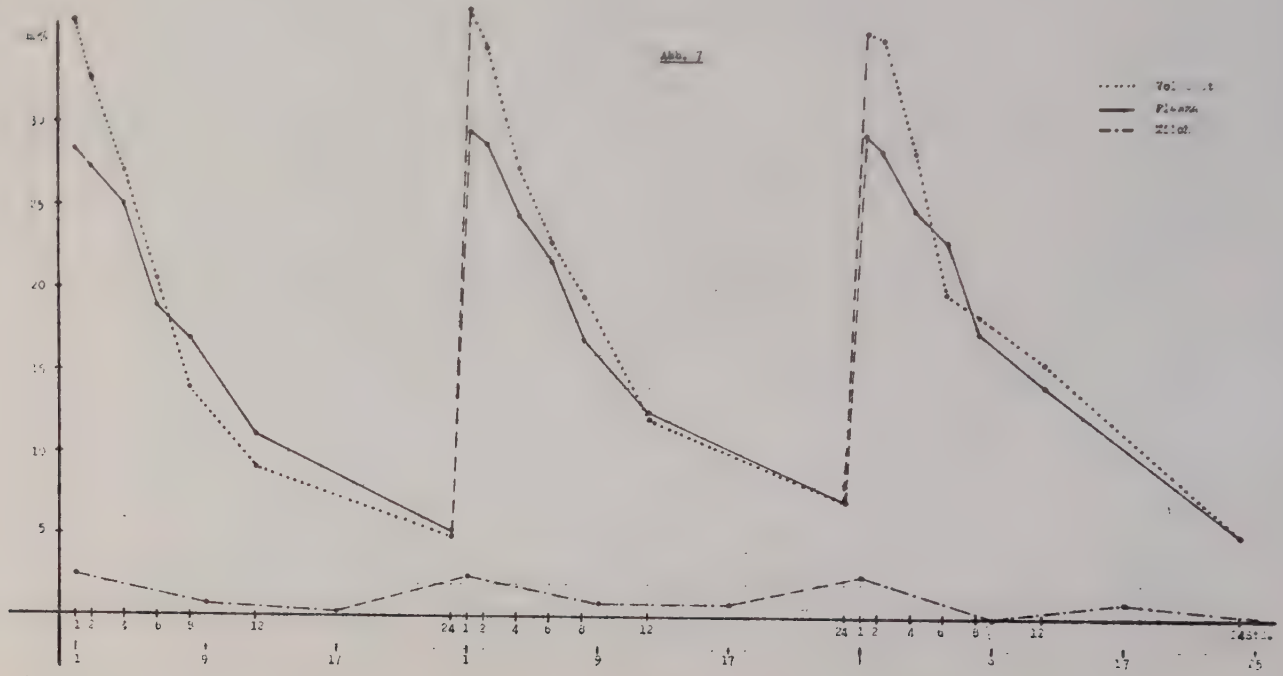
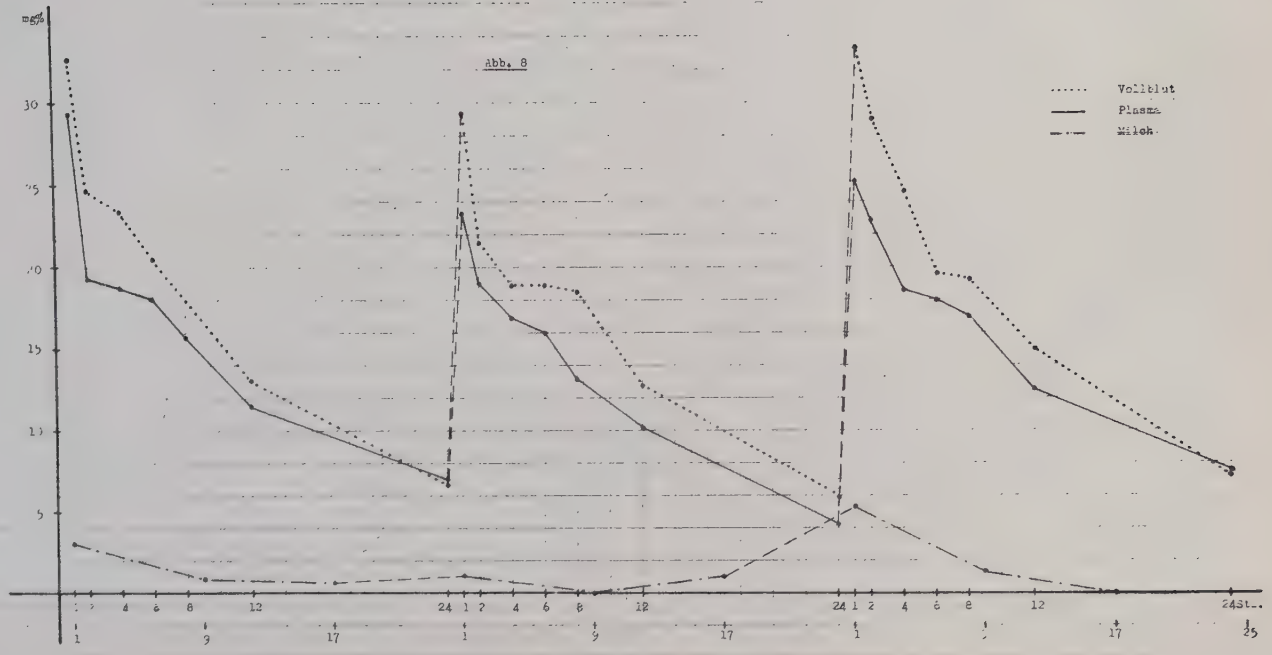


Abb. 7


mg%
30
25
20
15
10
5
Abb. 8
Vollblut
Plasma
Milch
2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12 24 St.
1 9 17 1 9 17 1 9 17 25

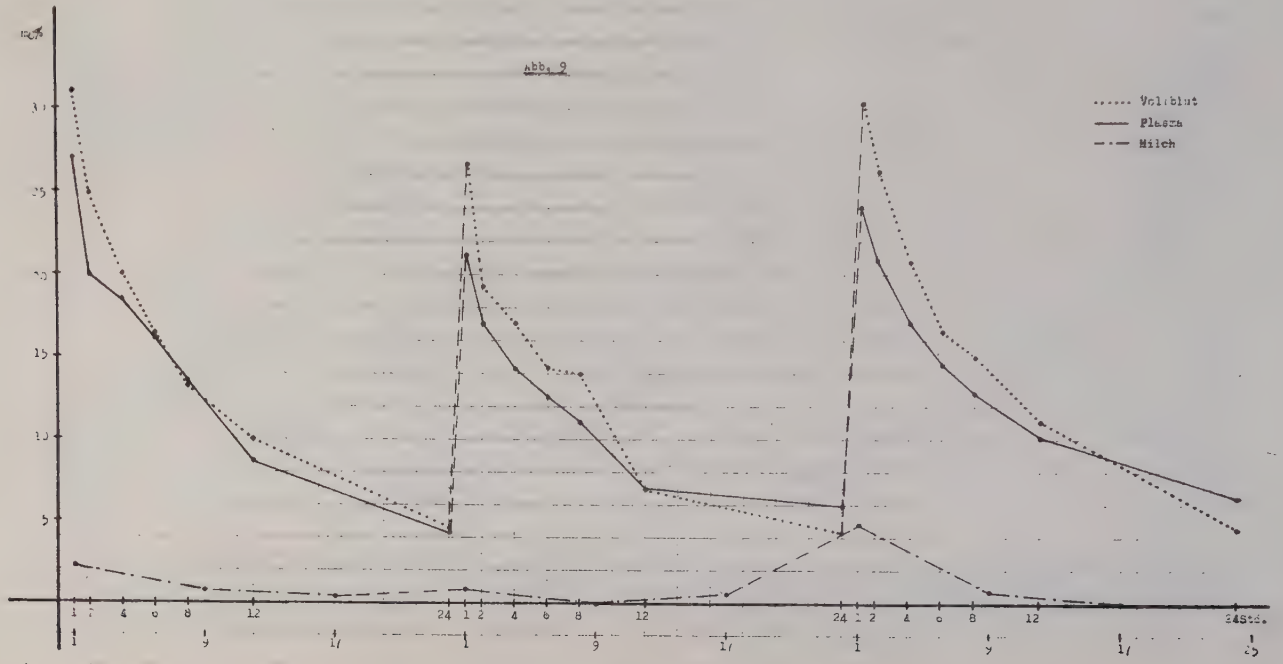


Abb. 9
Vollblut
Plasma
Milch
Std.

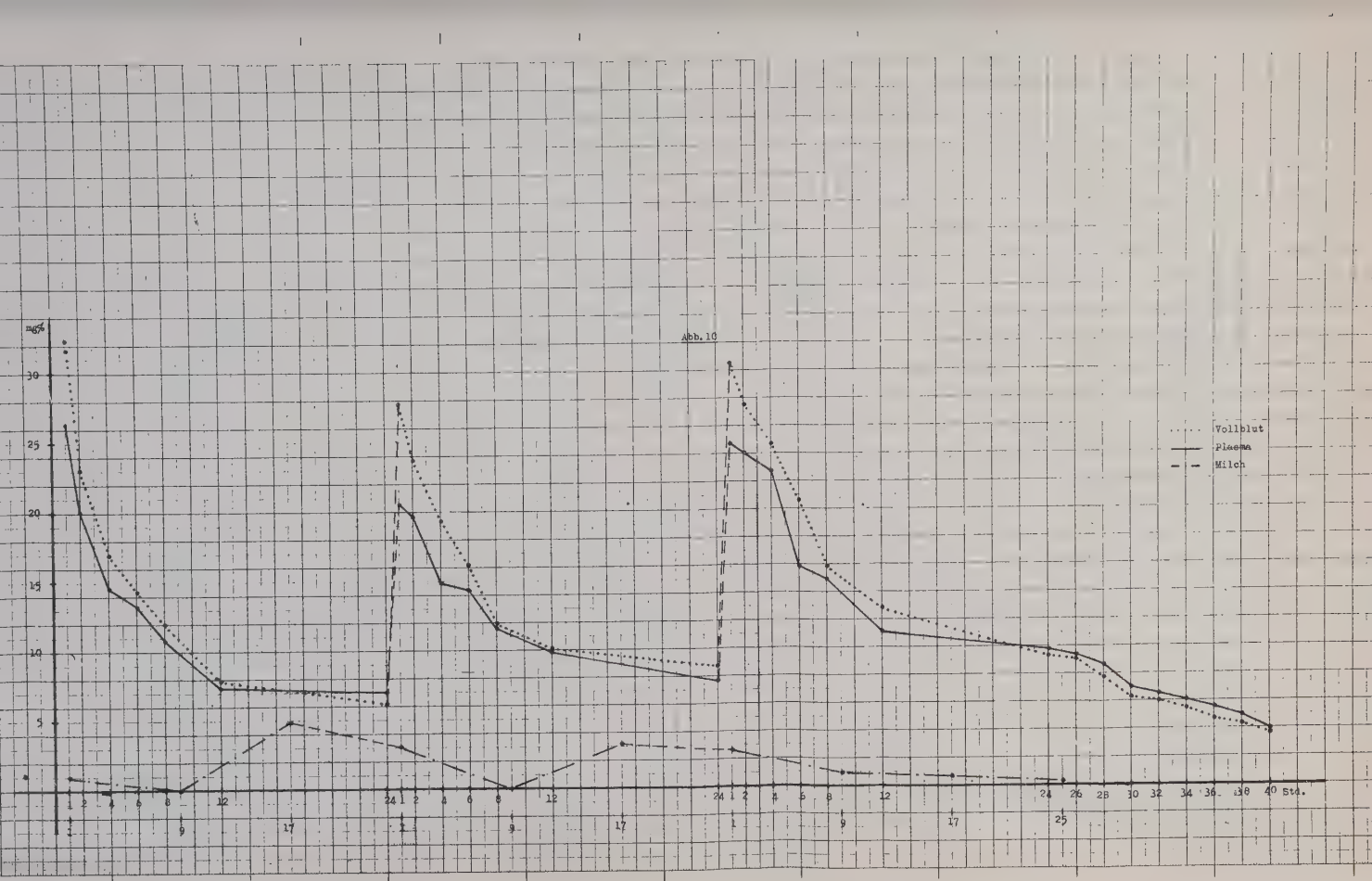


Abb. 10
mg%
30
25
20
15
10
5
Vollblut
Plasma
Milch
1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 5 8 12 24 26 28 30 32 34 36 38 40 Std.
1 9 17 1 9 17 1 9 17 25

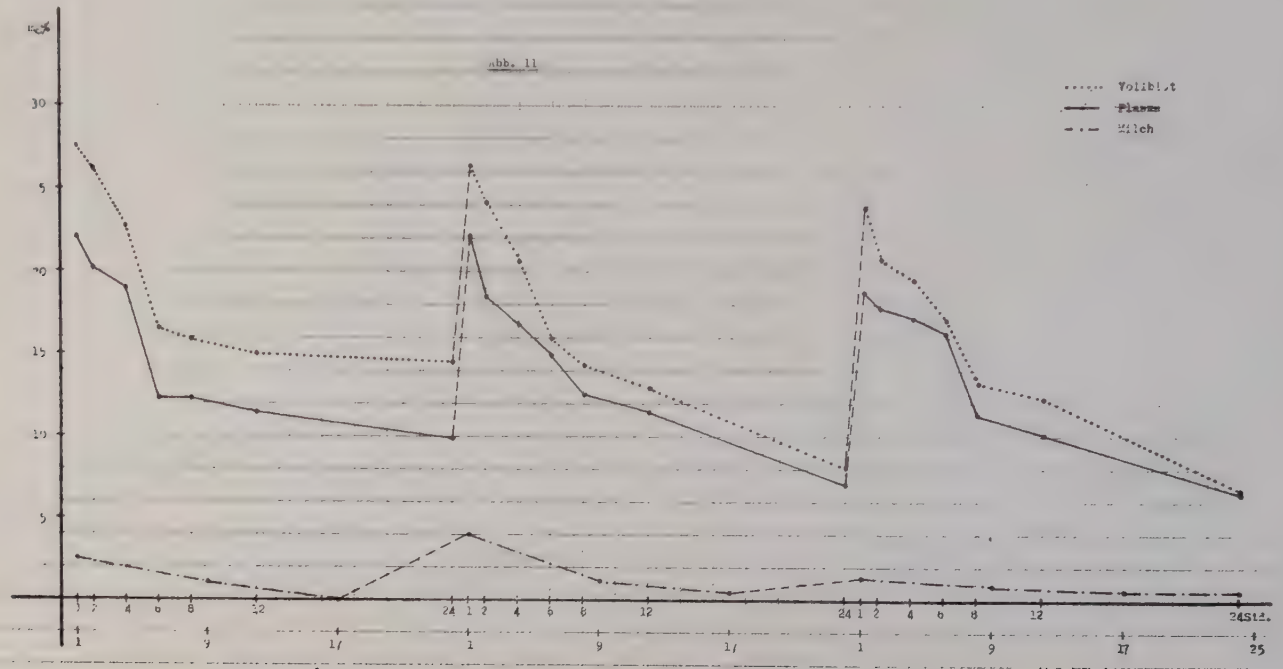


Abb. 11
mg%
30
5
20
15
10
5
Vollblut
Plasma
Milch
1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12 24Std.
1 9 17 1 9 17 1 9 17 25

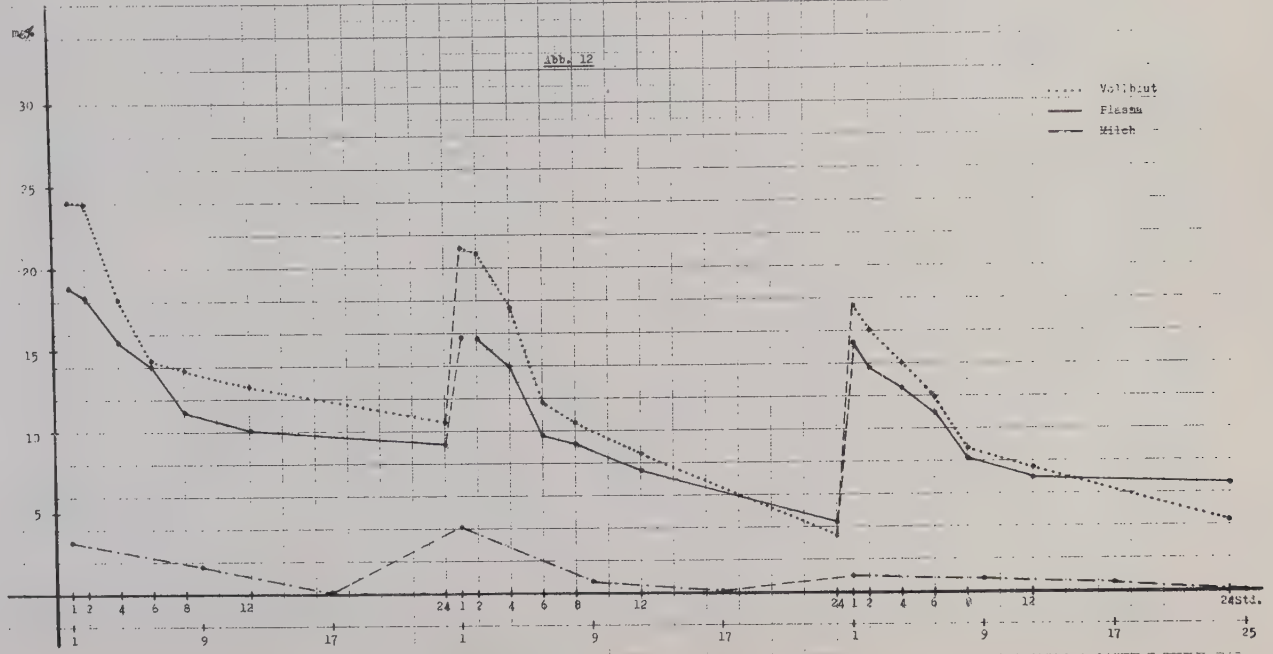
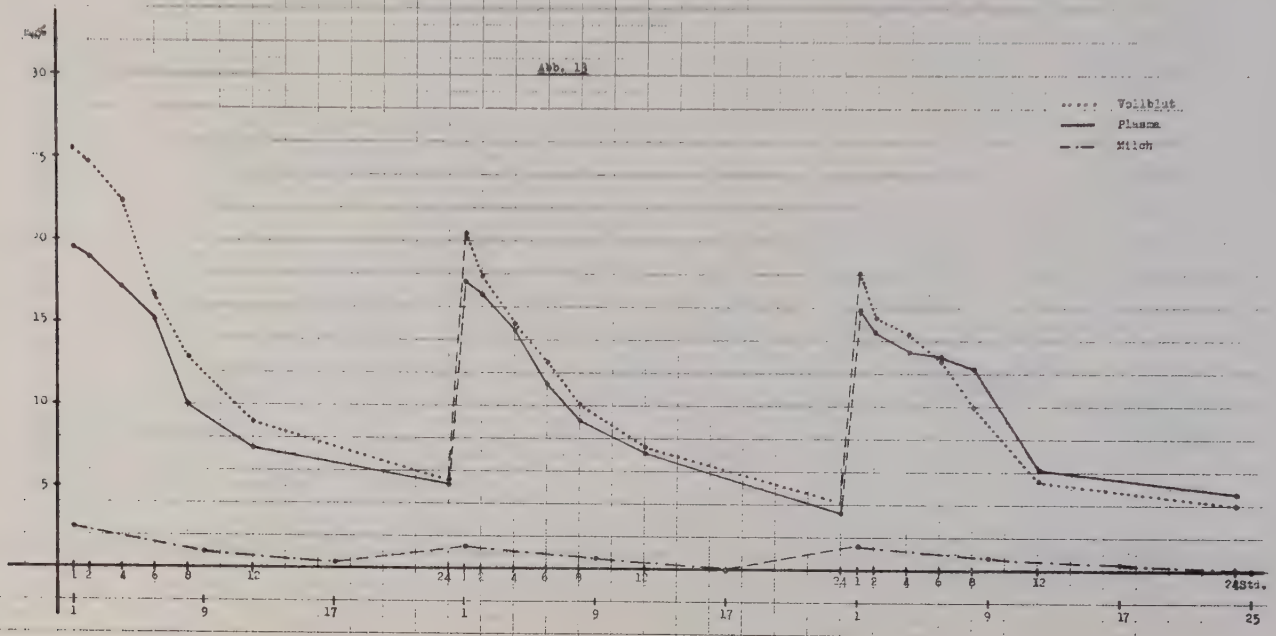

mg%
30
25
20
15
10
5
Abb. 12
Vollblut
Plasma
Milch
1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12 24Std.
1 9 17 1 9 17 1 9 17 25

Abb. 13


mg%
30
25
20
15
10
5
Vollblut
Plasma
Milch
1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12 24Std.
1 9 17 1 9 17 1 9 17 25

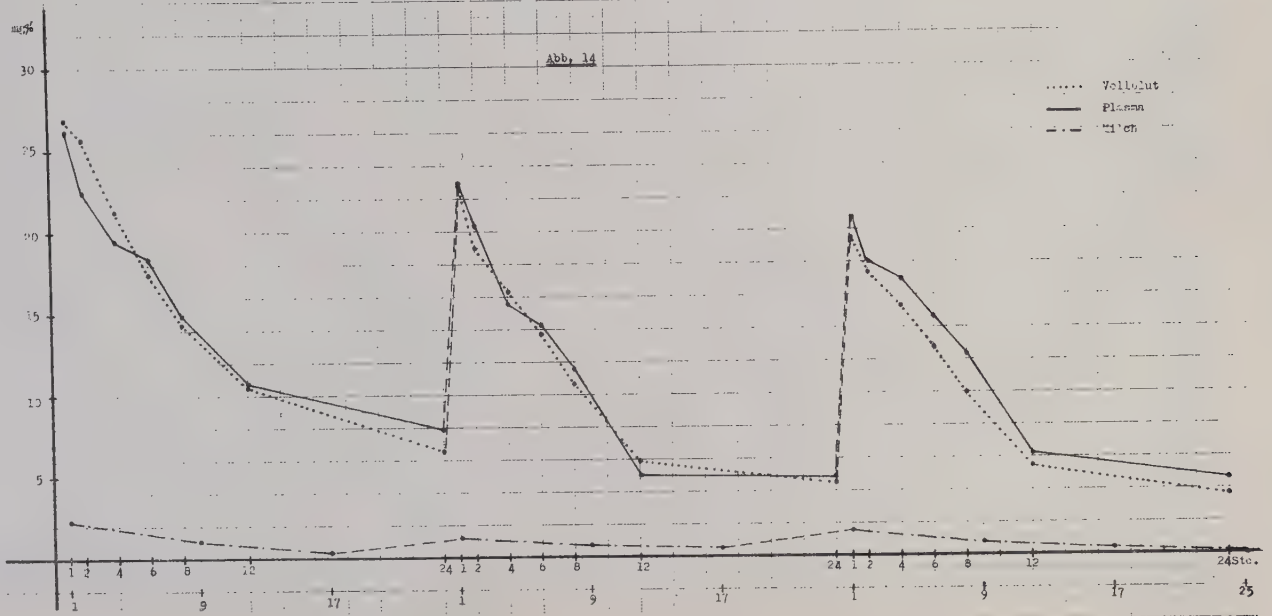
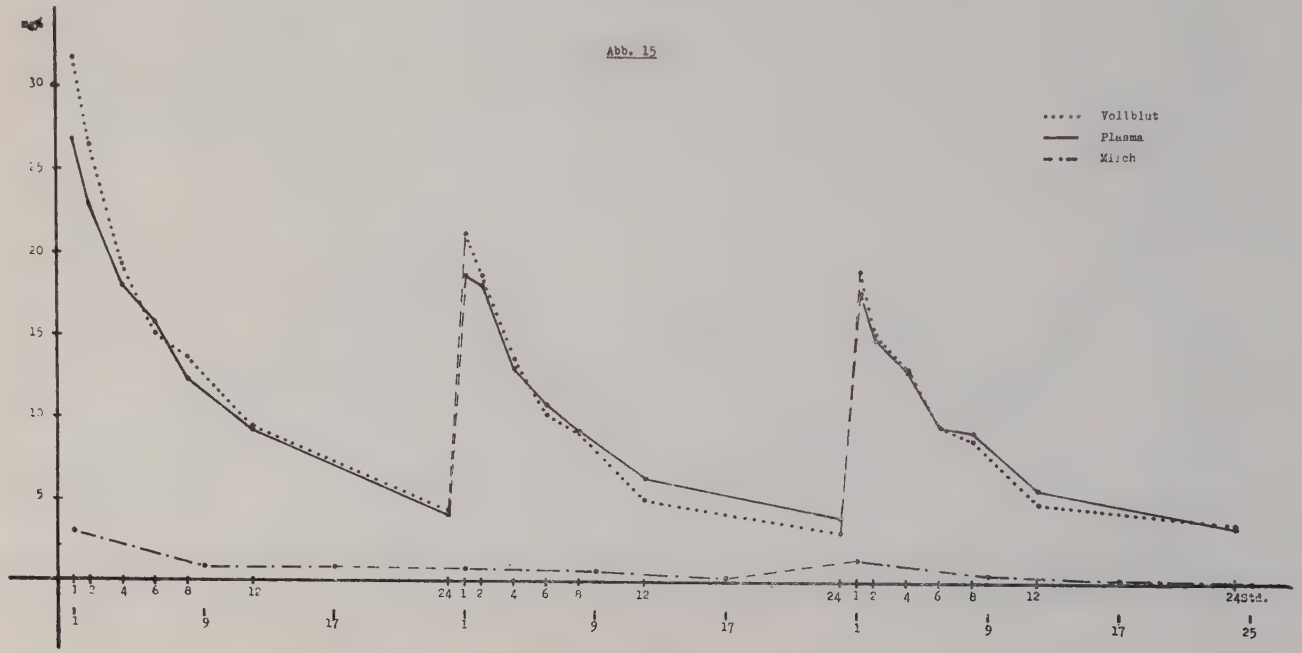

mg%
30
25
20
15
10
5
Abb. 14
Vollblut
Plasma
Milch
1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12 24Std.
1 9 17 1 9 17 1 9 17 25

Abb. 15


30
25
20
15
10
5
Vollblut
Plasma
Milch
1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12 24Std.
1 9 17 1 9 17 1 9 17 25

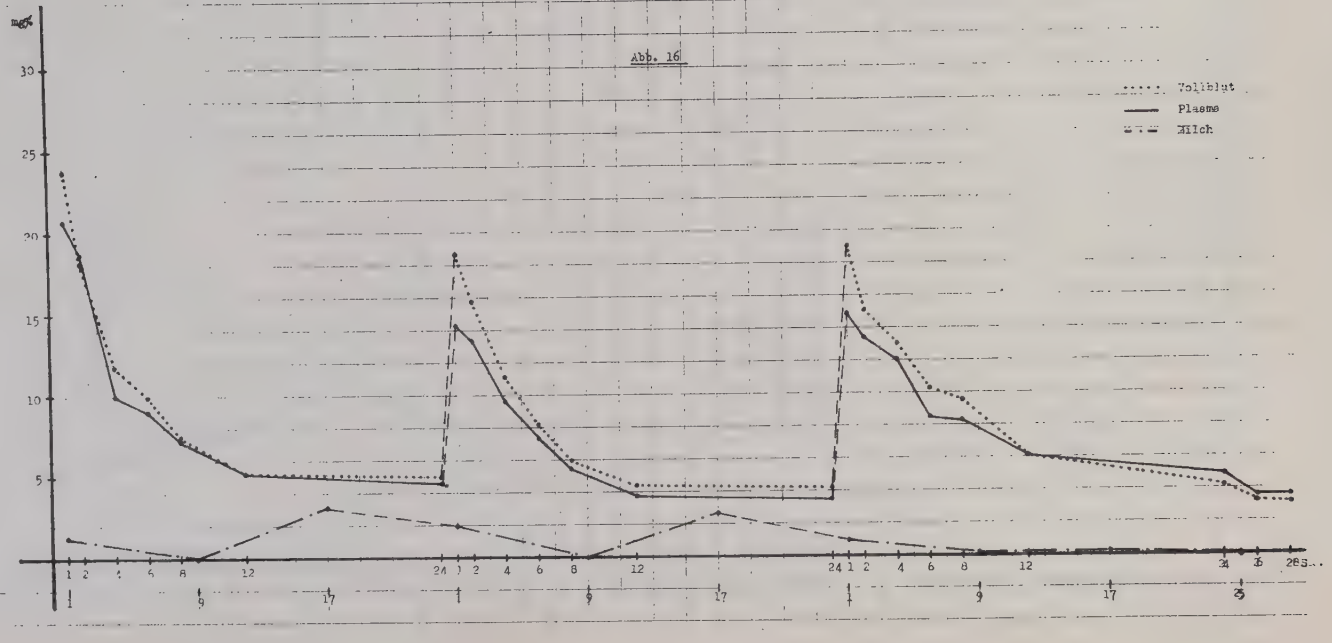
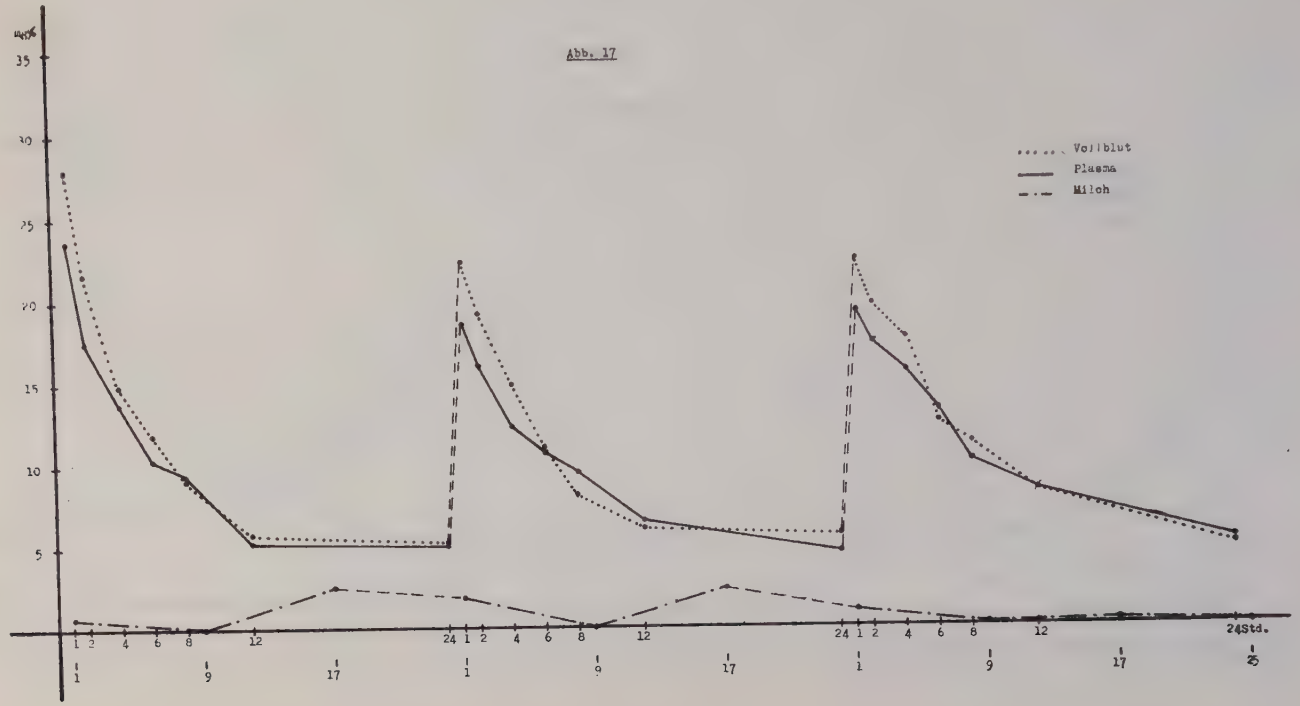

mg%
30
25
20
15
10
5
Vollblut
Plasma
Milch
1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12
1 9 17 1 9 17 1 9 17 1

Abb. 16

Abb. 17


35
30
25
20
15
10
5
Vollblut
Plasma
Milch
1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12 24Std.
1 9 17 1 9 17 1 9 17 1

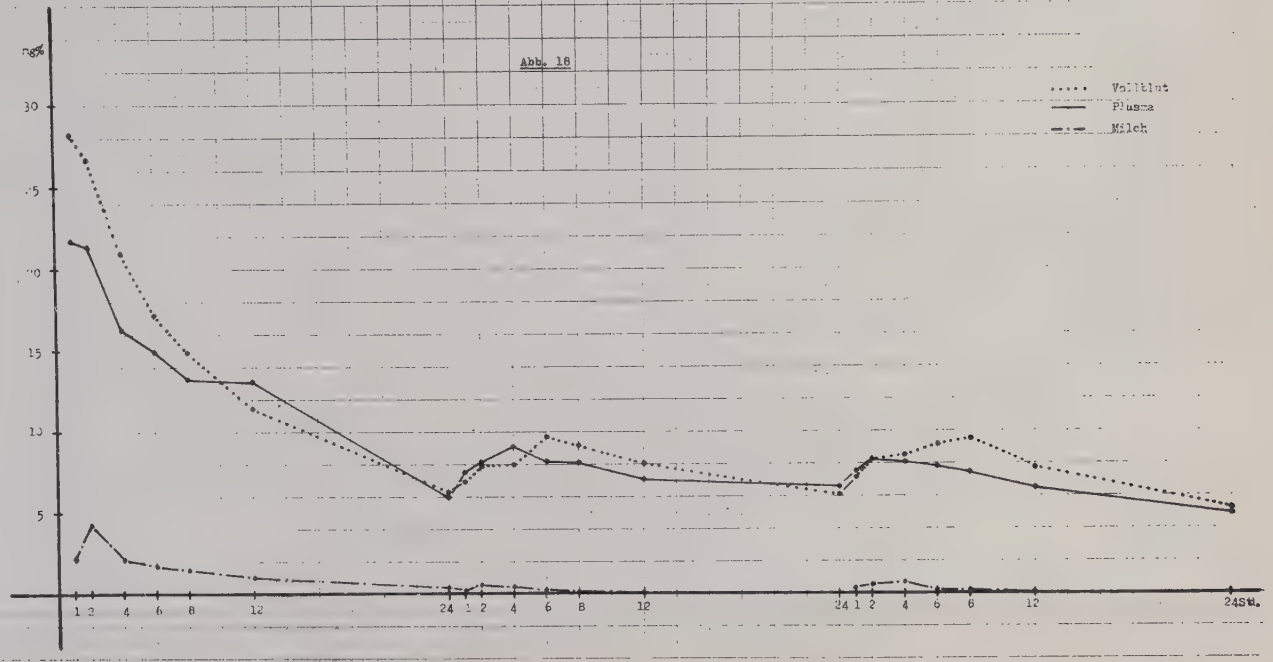


Abb. 16
mg%
30
25
20
15
10
5
Vollblut
Plasma
Milch
1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12 24Std.

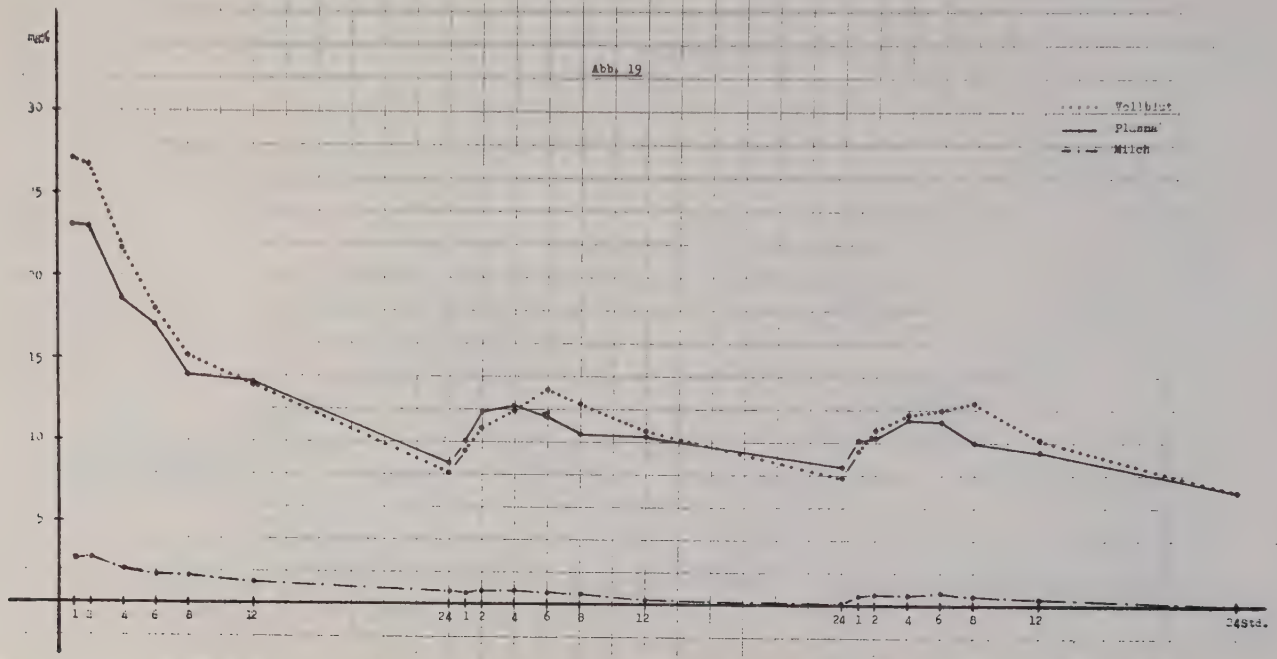


Abb. 19
Vollblut
Plasma
Milch
1
2
4
6
8
12
24
1
2
4
6
8
12
24
1
2
4
6
8
12
24std.

Abb. 20

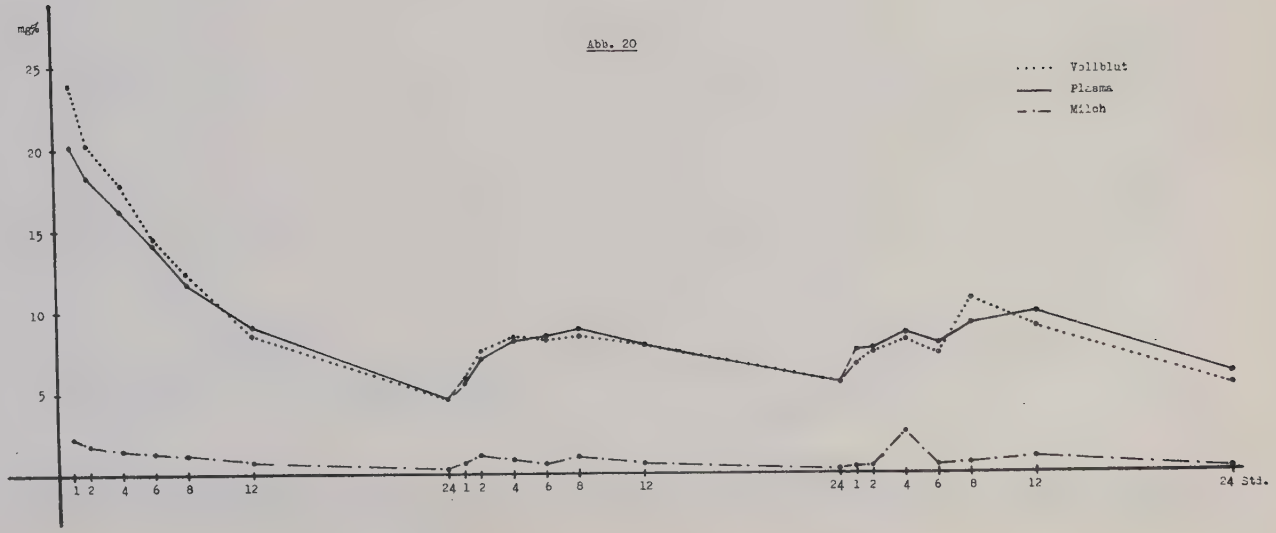

mg%
25
20
15
10
5
Vollblut
Plasma
Milch
1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12 24 Std.

Abb. 21

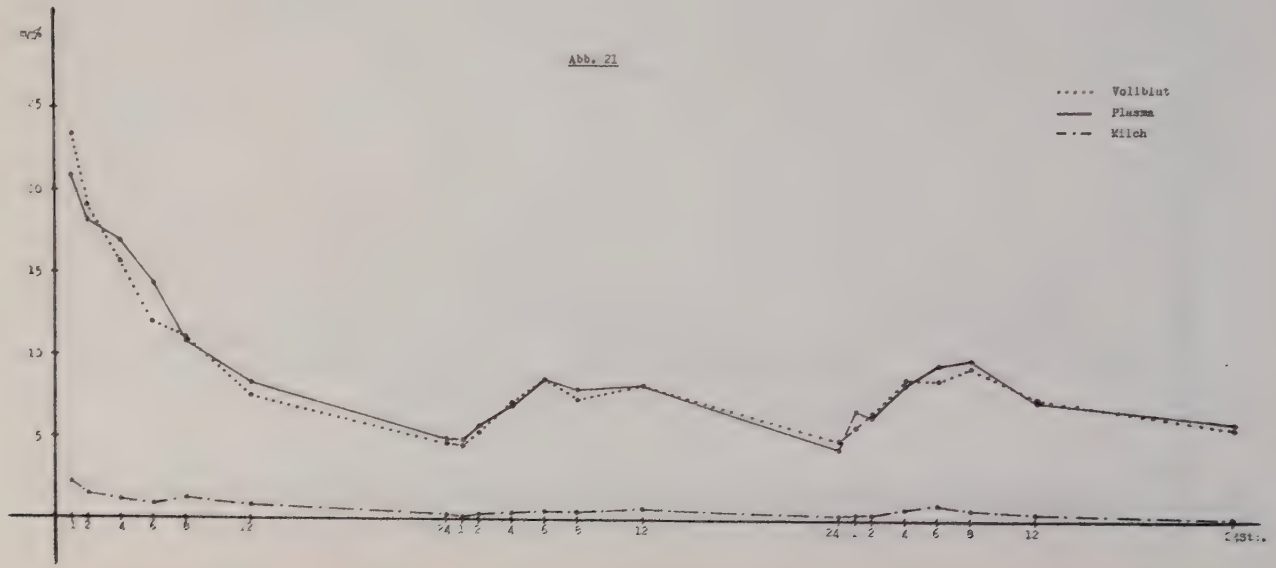
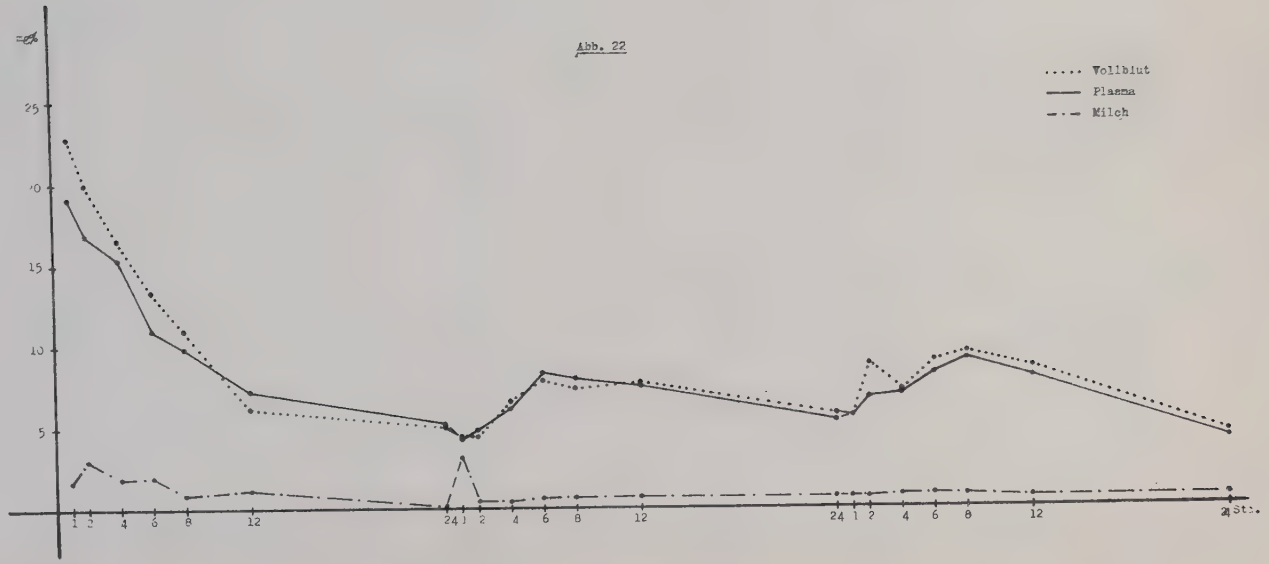


Abb. 22


Vollblut
Plasma
Milch
25
20
15
10
5
1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12 24 Std.

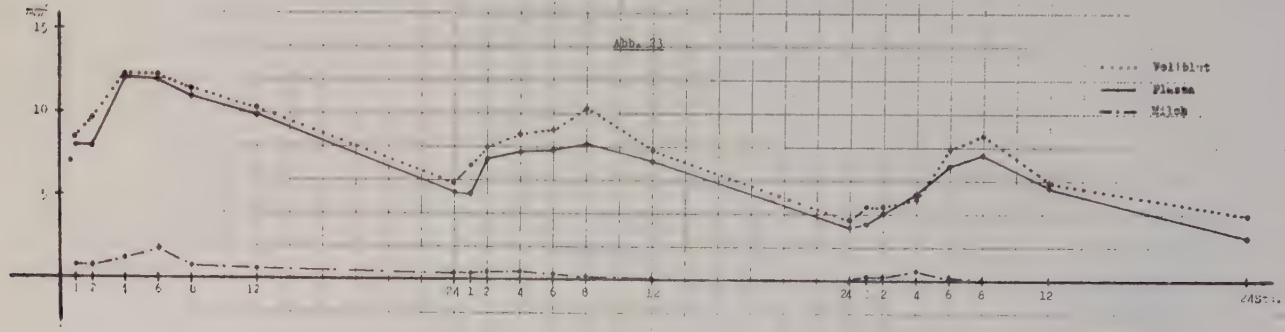

mg%
15
10
5
Vollblut
Plasma
Milch
1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12
Std.

Abb. 23

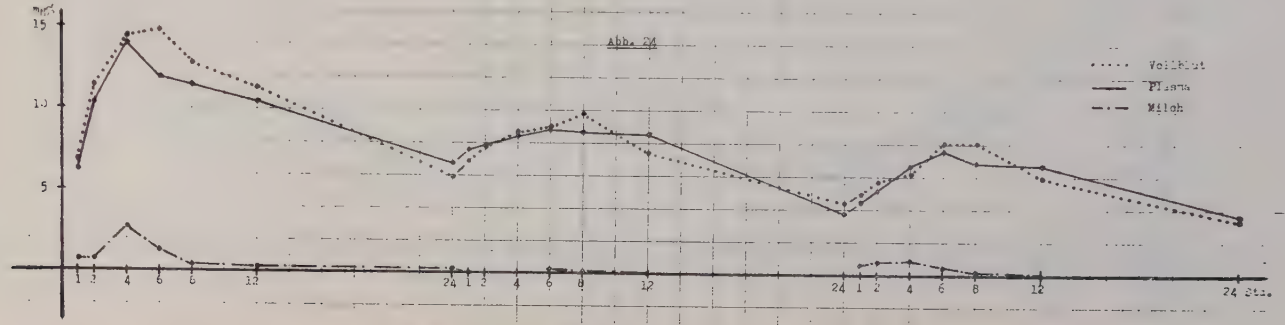

mg%
15
10
5
Vollblut
Plasma
Milch
1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12 24 1 2 4 6 8 12
24 Std.

Abb. 24

Am Schluß dieser Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. H.J. H e i d r i c h für die Auswahl und Überlassung des Themas recht herzlich danken.

Herrn Oberassistent Dr. M. M ü l l i n g gilt mein besonderer Dank für die jederzeit gewährten Hilfen und Anregungen zu dieser Arbeit.

Gleichfalls danke ich allen Angehörigen der Klinik, insbesondere Frl. I. W i n d i s c h, die mir bei der Durchführung der Versuche behilflich waren.

Des weiteren gilt mein Dank der Firma CIBA-AG, Basel für die großzügige Überlassung von Versuchspräparaten.

Lebenslauf

Am 25. August 1933 wurde ich, Friedrich K r a a t z, als Sohn des Landwirts Fritz Kraatz und seiner Ehefrau Liesbeth Kraatz, geb. Bünger in Bötzow/Mark geboren.

Von 1940 bis 1944 besuchte ich die Grundschule in Bötzow und ab Herbst 1944 die Oberschule in Velten, an der ich 1952 die Reifeprüfung bestand.
An der Lessing-Oberschule in Berlin erwarb ich 1954 die Anerkennung meines Abiturs.

Im Wintersemester 1954/55 wurde ich an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin immatrikuliert und legte im Oktober 1958 die tierärztliche Vorprüfung ab, nachdem mich zwischenzeitlich dringende Verpflichtungen auf den elterlichen Hof zurückgerufen hatten. Im März 1962 bestand ich an derselben Fakultät das Staatsexamen und erhielt am 15. September 1962 nach Ableistung einer halbjährigen Praktikantenzeit die Approbation als Tierarzt.
Zur Zeit bin ich mit der Wahrnehmung der Dienstgeschäfte eines wissenschaftlichen Assistenten an der Klinik für Tiergeburtshilfe und Klauentierkrankheiten der Freien Universität Berlin beauftragt.